THESIS AMSTERDAM 1914

# OVER DE ANATOMISCHE VERANDERINGEN BIJ DE LYMPHOGRANULOMATOSIS.

A. J. SCHOLTE.

# OVER DE ANATOMISCHE VERANDERINGEN BIJ DE LYMPHOGRANULOMATOSIS.

# OVER DE ANATOMISCHE VERANDERINGEN BIJ DE LYMPHOGRANULOMATOSIS.

## ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

Doctor in de Geneeskunde,

AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM.

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Dr. R. H. SALTET,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN

in de Aula der Universiteit,

op Maandag 8 Juni 1914,

des namiddags ten $4^1/_2$ ure,

DOOR

ANNE JULIENNE SCHOLTE,

Geboren te Amsterdam.

Boekhandel FIRMA G. ROMIJN — OOSTERBEEK — 1914.

Aan mijn Ouders.

*Bij het eindigen van mijn academische studie maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik, U, Hoogleeraren, Privaat-Docenten en Lectoren van de Medische en Natuur-Philosophische Faculteit, mijn dank te betuigen voor het genoten onderwijs.*

*In het bijzonder U, Hooggeleerde* DE VRIES, *hoogge-achte Promotor, ben ik grooten dank verschuldigd voor den steun, mij bij het bewerken van dit proefschrift verleend en de bereidwilligheid, waarmede gij mij steeds met raad en daad bijstondt. Dat ik het voorrecht geniet als assistente onder Uwe leiding werkzaam te zijn, stel ik zeer op prijs.*

# INLEIDING.

In dit proefschrift zullen wij een beschrijving geven van een aantal gevallen van lymphogranulomatosis. Aan de hand van deze gevallen en met behulp van de litteratuurstudie zullen wij trachten na te gaan, of, en zoo ja, welk verband er bestaat tusschen lymphogranulomatosis en tuberculose; verder zullen wij de vraag bespreken, of de opvatting, dat we in het lymphogranuloom een aandoening van ontstekingachtigen aard moeten zien, wel voldoende gerechtvaardigd is.

Het materiaal, dat voor het onderzoek gebruikt werd, bestond uit:

geëxstirpeerde lymphklieren van een patient in het Binnen-Gasthuis; drie gevallen, waarvan de praeparaten in het pathologisch-anatomisch museum bewaard waren; een vierde geval, dat in den loop van het jaar 1912 ter sectie kwam, benevens eenige contrôle-gevallen van uiteenloopenden aard.

## HOOFDSTUK I.

# Eigen onderzoek.

### Geval I.

In Februari 1912 werd op de chirurgische afdeeling in het Binnen-Gasthuis een 6-jarige jongen opgenomen met de volgende anamnese:

Voor $1^1/_2$ à 2 jaar kreeg patient een zwelling in de linker halsstreek, die verdween onder behandeling met waterverbanden. Voor 1 jaar kwam de zwelling terug; zij nam den laatsten tijd snel in grootte toe en was pijnlijk bij aanraking.

Patient was vroeger altijd gezond; heeft in de laatste weken minder eetlust en is wat gauw moe.

Drie broertjes en zusjes zijn gezond.

Moeder is anaemisch en heeft veel last van hoofdpijn.

Vader noch moeder hebben longlijden in hun familie.

22 Februari werd de volgende status opgemaakt:

De linker regio submaxillaris en subauricularis is sterk gewelfd, hobbelig. Ectatische venen loopen over de zwelling, doch ook over het voorhoofd en de regio infraclavicularis sinistra.

Bij palpatie vindt men een groot aantal tumoren, van kers- tot appelgrootte, die ten opzichte van elkaar en van de huid gemakkelijk beweegbaar zijn. Ze vertoonen nergens fluctuatie en zijn vrij vast van consistentie. Tot in de linker fossa supraclavicularis loopen deze knobbeltjes door.

Ook in de rechter liesstreek is een enkel knobbeltje te voelen. Verder geen tumoren.

De linker tonsil is sterk, de rechter licht vergroot.

Hart en longen vertoonen geen afwijkingen. Temperatuur is normaal.

Daar de diagnose gesteld werd op tuberculeuse lymphomen, werd besloten tot operatie, die 5 Maart plaats vond.

Tijdens de operatie bleek, dat de klieren geen vergroeiingen en geen verweeking vertoonden. Bij microscopisch onderzoek werd de diagnose gesteld op: lymphogranulomatosis.

De patient werd na genezing van de wond overgeplaatst naar de interne kliniek (waar ik hem voor 't eerst zag) en daar 25 Maart 1912 met den volgenden status opgenomen:

Patient maakt geen zieken indruk, ziet er vrij sterk anaemisch uit, heeft geen icterus, geen oedemen. Aan de linker zijde van den hals heeft hij een mooi genezen litteeken.

Pols is regelmatig, aequaal.

Thorax symmetrisch, goed bewegelijk, vertoont links onder de clavicula uitgezette venen. Eveneens vindt men deze, doch minder duidelijk, op den linker schouder.

*Longen:* Longlevergrens verschuifbaar ter hoogte van de 6e rib.

Voor en achter overal sonoor percussiegeluid. Goed beweegbare ondergrenzen tusschen 10en en 11en borstwervel. Vesiculair ademen.

*Hart:* Binnen normale grenzen. Tonen zuiver.

*Buik:* Lever en milt niet palpabel. Geen afwijkingen.

*Urine:* Geen albumen, geen saccharum.

Het verloop van de ziekte is verder als volgt geweest:

29. 4. '12. Langzamerhand zijn nieuwe lymphklieren gezwollen. We vinden deze nu links boven de clavicula ter hoogte van het eind van het litteeken ter grootte van een bruine boon; rechts bij het midden van den M. sterno-cleido-mastoideus verschillende kleinere klieren ter grootte van een groene erwt; verder in de axilla rechts en links enkele kleine kliertjes, eveneens in de inguinaal streek beiderzijds.

Voor *bloedonderzoek* zie tabel.

| DATUM. | BLOEDONDERZOEK. | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | AANTAL | | CELFORMULE (500 geteld). | | | |
| | Haemoglobine-gehalte. | roode bloedlichaampjes. | witte bloedlichaampjes. | Neutrophile (N) leucocyten. | Lymphocyten (L) | Eosinophile leucocyten. | Overgangs-vormen. |
| 9. 5. '12. | 100 | 4.900.000 | 11.900 | 52 % | 46 % | 2 % | 2 % |
| 5. 6. '12. | 80 | 4.400.000 | 17.800 | 70 % | 27 % | $\frac{2}{5}$ % | $2\frac{2}{5}$ % |
| 22. 8. '12. | 85 | 5.600.000 | 11.700 | niet opgemaakt. | | | |
| 28. 10. '12. | 80 | 5.000.000 | 10.770 | 61 % | 30 % | 1 % | 7 % |
| 27. 11. '12. | 87 | 5.000.000 | 12.000 | 61 % | 27 % | 3 % | 7 % |
| 16. 1. '13. | 89 | 5.800.000 | 12.000 | 60 % | 32 % | 3 % | $5\frac{1}{2}$ % |
| 3. 4. '13. | 75 | 4.600.000 | 13.400 | 61 % | $33\frac{1}{2}$ % | $1\frac{1}{2}$ % | 4 % |
| 9. 6. '13. | 90 | 5.056.000 | 10.800 | 72 % | 22 % | $2\frac{1}{2}$ % | 4 % |

30. 5. '12. Patient wordt doorgelicht en daarbij worden geen lymphklieren in de borstholte gezien.

De klieren aan weerszijden van den hals blijken in grootte en aantal toegenomen te zijn.

Milt is niet palpabel en bij percussie niet vergroot. Lever niet palpabel.

5. 6. '12. Patient, die in den regel subfebriele temperatuur heeft, heeft de laatste dagen koorts tot $39^0.8$ en voelt zich minder goed; hij is druilerig, eet niet, braakt. Hij hoest af en toe.

Bij physisch onderzoek worden geen nieuwe afwijkingen gevonden.

In de urine is de diazo-reactie negatief.

7. 6. '12. Patient heeft nog steeds hooge temperatuur, is evenwel vrij opgewekt, doch ziet er slecht uit.

Op de armen vertoonen zich aan de strekzijde, ongeveer ter hoogte van den elleboog, roode vlekken, die wijken bij vingerdruk. Ze zijn ongelijk van grootte, van elkaar gescheiden door normale huid. Het maakt den indruk, alsof

op enkele plaatsen een paar kleinere tot een groote vlek zijn samengevloeid.

8. 6. '12. De uitslag heeft zich uitgebreid.

Gezicht en romp, zoowel rug als borst, zijn vrij. Aan de armen is de strekzijde van het midden van den bovenarm tot het midden van den onderarm aangedaan. De uitbreiding is symmetrisch, doch links sterker dan rechts.

De uitslag is deels maculeus, deels maculo-papuleus en voelt vast aan.

Ook op de beenen vindt men deze vlekken ter hoogte van de knie en van de bovenhelft van het onderbeen.

10. 6. '12. De aandoening heeft zich uitgebreid over de benedenste helft van onderarm en onderbeen. De vlekken, die het eerst zijn ontstaan, zijn al iets verbleekt.

12. 6. '12. De uitslag breidt zich niet verder uit, is minder duidelijk en bleeker geworden.

14. 6. '12. De uitslag is nu bijna geheel verbleekt; de algemeene toestand wordt weer beter, de temperatuur is gedaald; patient begint meer eetlust te krijgen.

18. 6. '12. Als eenige rest van den uitslag zijn nog een paar bleeke vlekken op de armen aanwezig; van de beenen is hij geheel verdwenen.

23. 7. '12. Patient ziet er nog steeds zwak en bleek uit, voelt zich evenwel niet ziek en is steeds opgewekt.

De lymphklieren aan den linkerkant van den hals ter plaatse van het litteeken zijn kleiner en vaster geworden. Meer naar voren toe, ongeveer ter hoogte van het middenstuk van den M. biventer vindt men nu een weeke, niet pijnlijke klier, die amandelgroot is geworden en niet met de omgeving is vergroeid.

Overigens is de toestand in thorax en abdomen dezelfde gebleven.

22. 8. '12. De lymphklier links onder de kin is in grootte toegenomen, eveneens die gelegen zijn boven het laterale eind van de linker clavicula. Ze zijn steeds goed bewegelijk ten opzichte van elkaar en van de onderlaag en de huid.

Milt en lever zijn niet vergroot.

Bij physisch onderzoek van den thorax hoort men over de linker bovenkwab piepen en fluiten. Bij percussie geen demping.

Patient hoest af en toe, maar geeft niets op.

Er zijn geen verschijnselen, die wijzen op vergroote klieren in het mediastinum.

De diazoreactie in de urine is negatief.

Patient gaat op 't eind van Augustus voor eenige weken naar Bergen aan Zee.

Hij komt begin October 1912 met den volgenden status terug.

De zwelling aan de linker zijde van den hals is nog steeds aanwezig; eveneens de wijde venen ter hoogte van de 2e linker intercostaal ruimte. Bij inspiratie is geen verschil tusschen rechter en linker thoraxhelft te constateeren; evenmin is links meer uitzetting dan rechts.

Bij palpatie blijkt, dat er vergroote lymphklieren bestaan links achter den M. sterno-cleido-mastoideus, die onderling wel vergroeid zijn, maar niet met de huid en de onderlaag; de consistentie is vast, alleen van de oppervlakkige iets weeker. Ook liggen vaste klieren langs den lateralen rand van den M. trapezius. Rechts achter den M. sterno-cleido-mastoideus zijn eveneens talrijke vergroeide klieren te voelen; ook in de axilla en de inguinaalstreek beiderzijds enkele kleine vaste klieren.

Bij percussie van den thorax wordt een geringe demping gevonden op de plaats van de uitgezette venen.

Bij auscultatie is de ademhaling daar verzwakt.

Lever en milt zijn niet vergroot.

25 Oct. '12. De reactie van Pirquet is positief. 's Middags krijgt pat. koude rillingen, klaagt over hoofdpijn en heeft daarbij een temperatuur van 39°.4, die 's avonds nog tot 39°.6 stijgt. Ook den volgenden dag is de temperatuur nog verhoogd, om daarna weer normaal te worden.

10 Dec. '12. Patient heeft weer temperatuursverhooging, voelt zich evenwel niet ziek. De klieren aan de linkerzijde van

den hals zijn wat grooter geworden en de huid er boven ziet rood.

3 Jan. '13. 's Avonds wordt de temperatuur weer $38^{0}.2$.

Onder het linker oor zijn de klieren sterk gezwollen, zoodat 't oorlelletje wordt opgewipt. De huid er boven is rood en pijnlijk, kleine ectatische venen zijn er te zien. Het geheel maakt den indruk van een acute ontsteking.

14 Jan. '13. De zwelling is weer afgenomen, de huidhyperaemie verdwenen. De klieren onder 't oor zijn vast van consistentie en los van elkaar, vrij klein.

4 Maart '13. De klieren nemen nu de geheele linker halsstreek in van de clavicula tot aan den onderrand van het oor, naar voren tot de trachea, die nog niet van zijn plaats verdrongen is, naar achter tot den M. trapezius.

Ze zijn van erwt- tot nootgroot, hier en daar tot een mandarijngroot pakket vergroeid; ze zijn vrij van huid en onderlaag; vast van consistentie.

Aan de rechterzijde van den hals tusschen M. sterno-cleido-mastoideus en M. trapezius worden talrijke vaste klieren gevoeld, van erwt- tot hazelnootgroot.

8 April '13. Bij physisch onderzoek van den thorax vinden we links onder de clavicula het percussiegeluid nog iets korter dan rechts. Bij auscultatie is geen duidelijk verschil meer merkbaar.

6 Mei '13. Patient heeft weer sinds eenige dagen verhoogde temperatuur. De zwelling aan den hals is sterk toegenomen; de huid is gespannen over de tumoren, vertoont geen hyperaemie. De zwelling is bij aanraken pijnlijk.

15 Mei '13. Met de daling van de temperatuur is ook de pijnlijkheid van de zwelling minder geworden

Eind Mei gaat patient naar Bergen aan Zee en wordt daarna voorloopig uit het ziekenhuis ontslagen.

Resumeerende, hebben wij hier dus te doen met een kind van 6 jaar met gezwollen lymphklieren, voornamelijk gelocaliseerd in de halsstreek, die op enkele uitzonderingen

na niet vergroeid zijn met elkaar en evenmin met de omgeving. Ze zijn bij hun ontstaan tamelijk week, bij langer bestaan echter van een vaste, gelijkmatige consistentie.

Afwijkingen aan lever en milt worden niet gevonden.

Uit de temperatuurcurve blijkt, dat de patient in den regel normale of subfebriele temperatuur heeft. In Juni 1912 evenwel had hij een dag of 10 hooge temperatuur, 't geen juist samenviel met de beschreven huidaandoening; in October 1912 zien we gedurende ongeveer 6 dagen een temperatuursverheffing, die begon op den dag, nadat we de reactie van Pirquet hadden gedaan; in December 1912 verheft zich weer tweemaal gedurende een paar dagen de temperatuur tot 39°.2, 't geen gepaard gaat met een acute zwelling van de halsklieren en een hyperaemie van de huid erboven.

Uit dit alles blijkt, dat we hier geen typische temperatuurskromme hebben.

Het bloedonderzoek leert, dat patient zeker geen anaemie heeft. Het haemoglobine-gehalte is normaal, evenzoo het aantal erythrocyten, die tevens normaal van grootte en vorm zijn.

Voor de leucocyten vinden we geregeld getallen van 10 tot 13.000. (Eénmaal, in Juni 1912, was 't aantal tot 17.000 gestegen, maar toen had patient tegelijk hooge temperatuur.) De verdeeling van de witte bloedlichaampjes is tijdens het geheele verloop nagenoeg dezelfde gebleven: we vinden geen vermeerdering van de eosinophile leucocyten (E.) De percentgetallen van de neutrophile leucocyten (N.) en de lymphocyten (L.) bedragen ± 60 en ± 32.

Om de juiste beteekenis van deze getallen te begrijpen, wil ik even memoreeren, hoe het bloed in den kinderleeftijd is samengesteld.

Bij kinderen van 1—5 jaar bedraagt het totale aantal leucocyten 12 tot 13.000. Hiervan zijn 51 % L., 32 % N., 4 % E., 12 % groote mononucleaire cellen.[1]) Langzamerhand neemt nu 't totale aantal leucocyten af tot 6 à 9.000; tegelijkertijd verminderen de lymphocyten en nemen de neutrophile leucocyten toe, om op den volwassen leeftijd de getallen respect. van 22 % en 71 % te bereiken.

Daar nu in casu een totaal aantal leucocyten van 10—13.000 bestaat, terwijl de percentgetallen van de N. en de L. resp. 60 en 32 bedragen, hebben we hier dus een geringe neutrophile leucocytose.

Het lymphogranuloom, waarmee we hier, zooals het pathologisch-anatomisch onderzoek (zie later) leerde, te doen hadden, verloopt gewoonlijk onder het volgende klinische beeld:

Langzamerhand zien we, dikwijls aan één zijde van den hals, lymphklierzwellingen ontstaan, die geen pijn veroorzaken. De consistentie is in het begin week, wordt echter bij langer bestaan vast. De klieren blijven langen tijd bewegelijk ten opzichte van elkaar en van de omgeving; later kunnen ze evenwel tot groote pakketten samengroeien, maar blijven daarbij toch meestal los van de huid.

Jarenlang kan de ziekte zich tot de halsklieren beperken; maar dan gaat ze zich uitbreiden over andere kliergroepen, die in verschillende volgorde kunnen worden aangetast.

In den regel vertoont de milt een geringe zwelling, zoodat ze juist palpabel is. Grootere milttumoren behooren meer bij de leukaemie en de pseudoleukaemie.

Vaak komen tijdens de ziekte die eigenaardige koorts-

---

1) Zie Feer Lehrbuch der Kinderheilkunde. 2e Auflage.

perioden voor, die Ebstein[1]) ertoe gebracht hebben, haar den naam „chronisches Rückfallfieber" te geven. Het verloop van de temperatuur is daarbij als volgt: ze stijgt „staffelförmig", blijft een reeks van dagen hoog (10—15 dagen gemiddeld in de gevallen van Pel[2]); 13—14 dagen in het geval van Ebstein), om daarna weer gedurende een even langen of wat korteren tijd normaal of subfebriel te worden (10—14 dagen Pel; 10—11 dagen Ebstein). Tijdens de koortsperiode is de algemeene toestand wat slechter en nemen de klier- en miltzwelling in omvang toe; in den koortsvrijen tijd herstelt de patient zich weer, de eetlust wordt beter, het gewicht neemt toe en de zwelling van klieren en milt gaan weer iets terug.

In een reeks van gevallen (o.a. van Schur[3]), Hitschmann en Stross[4]), Fraenkel en Much[5]), Naegeli[6])) is in het bloed een sterke leucocytose gevonden, die op rekening moet worden gesteld van de N. Nog meer schijnt volgens Naegeli een geringe leucocytose voor te komen.

In de urine is de diazo-reactie dikwijls positief.

Huidveranderingen worden in ongeveer $^1/_4$ van de gevallen aangetroffen, meest in den vorm van pruritus of prurigo. (Joseph)[7]). Grosz[8]) heeft een geval waargenomen, waarbij

---

1) Ebstein. Das chronische Rückfallfieber, eine Infektionskrankheit. Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 31 en 45.

2) Pel Zur Symptomatologie der sogenannten Pseudoleukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1885 No. 3.

Pseudoleukämie oder chronisches Rückfallfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1887. No 35.

3) Schur. Zur Symptomatologie der unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Lymphdrüsentuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1903. S. 123.

4) Hitschmann en Stross. Zur Kenntnis der Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Deutsche med. Wochenschr. 1903 S. 364.

5) Fraenkel en Much. Über die Hodgkinsche Krankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Krankh. 1910. Bd. 67.

6) Naegeli. Leukaemie und Pseudoleukaemie 1913.

7) Joseph. Über Pseudoleucaemia cutis. Deutsche med. Wochenschr. 1889.

8) Grosz. Über eine bisher nicht beschriebene Hauterkrankung (Lymphogranulomatosis cutis). Zieglers Beitr. 1906 Bd. 39.

zich echte granuloomknobbeltjes in de huid ontwikkeld hadden; eveneens vinden we dit beschreven door Arndt,[1]) Nobl.,[2]), Kurt Ziegler,[3]) e.a.

Vergelijken we nu ons geval met dit ziektebeeld, dan blijkt, dat de klierzwellingen overeenkomen met de boven gegeven beschrijving.

Het bloed vertoont in casu een neutrophile leucocytose, doch deze is zoo gering, dat we er niet al te groote waarde aan mogen hechten.

De koortscurve is niet typisch intermitteerend, de milt is niet gezwollen, in de urine ontbreekt de diazo-reactie, 't geen dus niet in overeenstemming is met het beeld van de lymphogranulomatosis.

Uit de klinische symptomen alleen kunnen we dus niet tot de diagnose lymphogranuloom besluiten, die dank zij het histologisch onderzoek, de juiste gebleken is.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek.*

*Macroscopisch onderzoek.*

De *klieren*, die dus Maart 1912 uit den hals van den patient geëxstirpeerd zijn, wisselen van erwt- tot kastanjegrootte. De meeste zijn los, soms echter zijn 5—6 klieren saamgegroeid tot een ongeveer kippenei-groot pakket. Ze zijn vast en gelijkmatig van consistentie. Op doorsnede zijn ze wit tot geelwit van kleur, homogeen, vertoonen nergens verkazing of verweeking.

*Dierproef.*

De klieren werden ons in formaline toegezonden, zoodat een enting bij cavia's niet meer mogelijk was.

---

1) Arndt. Beitrag zur Kenntnis der Lymphogranulomatose der Haut. Virch. Arch Bd. 209.

2) Nobl. Lymphogranulomatosis cutis Wien. klin. Wochenschr. 1911. No. 4.

3) Kurt Ziegler. Die Hodgkinsche Krankheit. 1911. S. 34.

Voor het *microscopisch onderzoek* werd in al de gevallen op de volgende manier te werk gegaan: de coupes werden gekleurd met haemateine-eosine, met de methode van von Gieson, met methylviolet, om te zien, of ze amyloide degeneratie vertoonden, volgens Ziehl en Much op tuberkelbacillen.

De methode van Much werd als volgt toegepast:

1. methylviolet B. N. (10 cc. verzadigde alcoh. opl. in 100 cc. 2% carbolwater).
   24 uur bij kamertemperatuur.
2. Lugol. 10—15 min.
3. 5% $HNO_3$ 1 min.
4. 3% HCl 10 sec.
5. aceton alcohol aa tot er geen kleurstof meer afkomt.
6. filtreerpapier.
7. sterk verdunde carbolfuchsine
8. alcohol.
9. xylol.
10. Canadabalsem.

Verder werd gebruik gemaakt van de *antiformine-methode* om tuberkelbacillen te zoeken.

Hiertoe werden de weefselstukjes op het ijsmicrotoom gesneden en bij een temperatuur van 37° onderworpen aan de inwerking van een 20—25 procents, met gedestilleerd water bereide antiformine oplossing, tot nagenoeg alles was opgelost. Daarna werd gecentrifugeerd en het sediment tweemaal met gedestilleerd water uitgewasschen. Dan werd het overblijvende bezinksel over objectglazen verdeeld en op tuberkelbacillen volgens Ziehl en Much onderzocht.

Voor het microscopisch onderzoek werden klieren van verschillende grootte genomen.

*Microscopisch onderzoek.*

Bij oppervlakkige beschouwing van de kleinste klieren zien we hierin geen abnorme veranderingen.

We treffen erin aan de follikels met hun kiemcentra, waarin mitosen voorkomen; het reticulum vertoont zich in zijn fijnvezeligen bouw.

Bij nauwkeurige beschouwing evenwel vinden we in de kiemcentra enkele grootere cellen liggen, met een groote ronde, ovale of meer gelobde kern. Ook op enkele plaatsen in het overige klierweefsel komen we enkele van deze grootere cellen tegen; het cellichaam is scherp begrensd, sommige hebben meer dan één kern.

Waar de afwijkingen duidelijker zijn, vinden we, dat de vezels van het reticulum dikker worden; in enkele kiemcentra zijn duidelijk dikkere strooken bindweefsel te zien. De dikkere bindweefselvezels zijn nog wel netvormig gerangschikt. Als verdere verandering zien we een ongewoon groot aantal eosinophile leucocyten in de mazen van het reticulum liggen; ook wordt het aantal groot- en meerkernige cellen grooter. Vele dezer cellen hebben 2 à 3 vrij licht gekleurde kernen, waarin een kernlichaampje duidelijk zichtbaar is.

Hoe grooter de klieren zijn, die we onderzoeken, hoe meer veranderingen erin waargenomen worden. Dan zien we, dat het reticulum verdikt is, dat het bindweefsel grovere bundels gevormd heeft, die in strooken gerangschikt zijn. Deze bindweefselbundels kunnen hyaline degeneratie vertoonen. Tusschen deze strooken ligt in sommige gezichtsvelden een groote massa eosinophile cellen, die ongelijkmatig over de coupe verdeeld zijn; verder vinden we er nog lymphocyten en reuzencellen. De kernen van deze laatste zijn donkergekleurd en liggen nu eens alle te zamen midden in het cellichaam, dan weer in een ring aan den rand. Het grootste aantal kernen, in één cel aangetroffen, bedraagt 8; het gemiddelde aantal is 4—6. Af en toe verkeert de kern van de groote cellen in deeling.

De groote cellen en de reuzencellen zullen wij in het vervolg

„granuloomcellen" [1]) noemen; hieronder hebben wij dus te verstaan groote cellen, waarvan de kern rond, gelobd of ingebocht en meest licht gekleurd is; groote cellen met twee en meer kernen, die nu eens rijk, dan weer arm aan chromatine zijn. De kernen kunnen rond of grillig gevormd zijn; ze liggen nu eens in het midden van de cel, dan weer aan den rand, in een ring geplaatst. Herhaaldelijk ook zijn de kernen ongelijk van grootte en vorm en liggen op grooter afstand van elkaar in het cellichaam.

In de kiemcentra vertoont soms het verdichte reticulum hyaline degeneratie en kan zich als breede banden voordoen.

In geen enkele van de onderzochte klieren is het tot necrose gekomen; ook wordt nergens amyloid aangetroffen. Evenmin vinden we histologisch eenige afwijking, die ook maar eenigszins aan tuberculose doet denken. In de coupes worden dan ook, noch volgens de methode van Ziehl, noch volgens die van Much, tuberkelbacillen of granula gevonden. Ook het onderzoek volgens de antiformine-methode valt negatief uit.

Uit deze beschrijving volgt, dat we hier een geval hebben van lymphogranulomatosis (Paltauf—Sternberg), met haar groote polymorphie van cellen, haar reuzencellen, waarvan de kernen in een ring gerangschikt zijn, haar weefseleosinophilie en haar nieuwvorming van bindweefsel, dat bijzondere neiging vertoont tot hyaline degeneratie. Plaatselijke necrosen, die gekenmerkt zijn door behouden blijven van de structuur met verlies van kernkleuring, ontbreken hier evenwel.

Van de volgende gevallen kunnen we behalve het sectieverslag, slechts een uittreksel uit de ziektegeschiedenis vermelden.

---

1) Voor vergelijking van de grootte van de granuloomcellen met die van de lymphocyt zie Pl. IV, fig. 1.

**Geval II.** Obductie n$^{0}$. 685, Januari 1911.

Patiënt, een jongen van 12 jaar, die altijd gezond was geweest, werd in November 1909 opgenomen, omdat hij sinds eenigen tijd gezwollen lymphklieren had in de linker halsstreek, die langzamerhand in omvang toenamen. Hij had aanvallen van benauwdheid, nu en dan neusbloedingen, oedeem van de voeten; hij vertoonde stridor. Zijn bloed bevatte 6—8 millioen erythrocyten en 6—8000 leucocyten. Hij werd behandeld met arsenicum, doch zonder resultaat.

In 1910 werd hij ontslagen, om evenwel in November van dat jaar weer te worden opgenomen in deerniswekkenden toestand. Hij was anaemisch en hydropisch, had sterken hoestprikkel. In de longen was geen afwijking te constateeren. De milt was palpabel, de lever niet, doch de palpatie werd sterk bemoeilijkt door ascites.

Het bloed bevatte toen $3^{1}/_{2}$ millioen erythrocyten en 25.000 leucocyten.

De diagnose was gesteld op pseudoleukaemie.

Op 15 Januari 1911 succombeerde patient.

Bij de sectie bleek sterke vermagering en anaemie te bestaan. Op talrijke plaatsen werden gezwollen lymphklieren gevonden: in de halsstreek, om oesophagus en trachea, langs de aorta, in het mediastinum anticum, aan den hilus pulmonum, en in de rechter long zelf; in het mesenterium, om het pancreas, achter het omentum minus, aan den hilus lienis; ze vertoonden wel vergroeiingen onderling, maar niet met de omgeving. De meeste zaten geheel los van elkaar.

In de longen waren geen afwijkingen van tuberculeusen aard.

De milt was sterk vergroot en woog 800 Gr.; was hobbelig van oppervlak en liet bij palpatie knobbels doorvoelen. Op doorsnede was ze bezaaid met knobbeltjes.

De lever was eveneens vergroot, zeer bleek en vertoonde talrijke witte knobbeltjes aan haar oppervlak, waarvan het grootste ongeveer linsgroot was. Ook op de doorsnede waren deze knobbeltjes te zien. Bovendien vertoonde de lever vervetting en was zeer troebel. Het gewicht bedroeg 1750 Gr.

Ook op het oppervlak van de nieren werden knobbeltjes waargenomen.

*Dierproef.*

Na de sectie werd bij twee cavia's onder de buikhuid en bij een konijn in de voorste oogkamer een stukje van de buikklieren geënt; eveneens van de milt een stukje bij een cavia onder de buikhuid en bij een konijn in de oogkamer.

Het konijn, geënt met lymphklier, kreeg tuberculose in het oog; het andere stierf, voordat deze zich kon ontwikkelen.

De cavia, geënt met milt, stierf na 5 dagen aan peritonitis purulenta.

De beide andere hadden een maand later groote lymphklieren; een van deze cavia's kon door omstandigheden niet verder worden nagegaan; de andere succombeerde twee maanden na de enting met tuberculose van lever, milt, longen en lymphklieren.

Een gedeelte van de milt en van de lever zijn in glycerine bewaard; zij vertoonen macroscopisch het volgende aspect.

*Macroscopisch onderzoek.*

*Milt.* (Museum, praeparaat 815*b*). Het praeparaat (Pl. I. fig. 1.) bestaat uit een schijf, waarvan de lengte 16 c.M. en de breedte 8 c.M. bedraagt. Deze laatste maat geeft dus de dikte van de milt aan.

Het oppervlak is over het algemeen vrij glad, alleen hier en daar licht hobbelig. De hobbels zijn klein, vlak, meest speldeknop-groot; een enkele bereikt de grootte van $^3/_4$ c M.

De kapsel is niet gerimpeld en niet verdikt; hier en daar op de hobbels schemert het geelwit door de kapsel heen.

De doorsnee is bijzonder ongelijk van oppervlak en vertoont multiple vlakke verhevenheden, ongeveer rond, onregelmatig begrensd, van $^3/_4$—$1^1/_2$ c.M. diameter, die bestaan uit geelwit tot grijswit doorschijnend weefsel, waarin nog heel weinig resten van donkerrood pulpaweefsel zijn opgesloten. Tusschen deze vlakke knobbels vindt men kleinere geelwitte verhevenheden, die boven het oppervlak uitsteken (porphyrmilt).

Van trabekels of follikels is niets meer te herkennen.

In de pulparesten is macroscopisch geen amyloid van de follikels te constateeren.

Macroscopisch bestaat nergens necrose of verkazing.

*De lever* heeft een glad gespannen kapsel, waaronder de vaatjes als kleine ster- en netvormige figuren te zien zijn.

De kleur is bruingrijs tot bruinrood. Aan de ondervlakte merken we één rijstkorrel-groot geelwit knobbeltje onder de kapsel op; en verder verschillende speldepunt- tot speldeknop-groote geelwitte puntjes, die deels wat doorschijnend, deels wat troebel zijn.

Op de doorsnee treffen we ook een aantal van die kleine geelwitte hoogstens rijstkorrel-groote knobbeltjes aan, die niet verkaasd zijn en iets vaster aanvoelen dan het omgevend leverweefsel, waarvan de teekening zeer onduidelijk is.

*Microscopisch onderzoek.*

*Milt.* Bij microscopisch onderzoek van de milt blijkt, dat de veranderingen niet zoo scherp begrensd optreden, als dit bij macroscopische beschouwing leek.

De follikels zijn soms nog als zoodanig te herkennen en bestaan dan uit een ophooping van lymphocyten om een kleine arterie. Toch is in alle onderzochte follikels al een verandering opgetreden.

Men vindt er één of twee groote cellen in, die een groote ronde kern of meer kernen bezitten.

Andere follikels vertoonen een verdichting van het reticulum. Soms vindt men alleen nog follikelresten in den vorm van een arteriestammetje, omgeven door min of meer duidelijk concentrische lagen hyaline bindweefsel, waartusschen enkele lymphocyten of enkele van bovengenoemde grootere cellen liggen.

De trabekels zijn duidelijk herkenbaar.

Het pulpaweefsel is hier en daar te herkennen als bloedrijke plekjes met wijde, dunwandige vaatjes, waartusschen een vezelnet is uitgespannen, waarvan de vezeling duidelijk dichter is dan normaal in de pulpa het geval is. In de mazen daarvan ziet men veel leucocyten, waaronder ook eosinophile, weinig

lymphocyten en verder groote onregelmatige, bleeke kernen, waarvan de cellichamen niet duidelijk te zien zijn. (Pulpacellen).

Dit is klaarblijkelijk het minst veranderde pulpaweefsel.

Behalve dit zijn er plekjes, waar het reticulum nog dikker en nog duidelijker vezels vertoont, waartusschen veel pigment is opgehoopt en enkele schaduwen van roode bloedlichaampjes te zien zijn.

Op andere plaatsen zijn duidelijk dikke bundels bindweefsel, die eveneens netvormig zijn gerangschikt.

Dit alles zou men nog voor pulpa met verdikt reticulum kunnen houden.

Op nog andere plaatsen evenwel vindt men stevig fibrillair bindweefsel, dat in gestrekte bundels verloopt, die soms hyaline veranderd zijn.

Reeds, waar het pulpaweefsel goed herkenbaar is en het reticulum nog maar weinig verdicht, vindt men een enkele cel met groote kern of met twee of meer kernen. Overal, waar het reticulum dichter is, vindt men ze in grooter aantal. Behalve deze groote cellen vindt men nog lymphocyten en enkele eosinophile leucocyten. Hoe dichter het bindweefsel wordt, des te minder cellige elementen worden er in aangetroffen; waar het dikke hyaline bundels gevormd heeft, liggen nog maar enkele lymphocyten of reuzencellen in de mazen hiervan.

Midden in dit granuloomweefsel liggen enkele necrotische plekken, die in den regel niet scherp begrensd zijn, vooral niet als ze in de meer fibrillaire gedeelten gelegen zijn. In de meer celrijke gedeelten zien we zoo'n haardje vaak min of meer duidelijk omgeven door een rand van cellen, soms lymphocyten, soms leucocyten. Dat voornamelijk de eosinophile cellen zich ophoopen om een necrotische plek, blijkt nergens duidelijk. Deze granuloom-necrose is gekenmerkt door een verlies van kernkleuring, terwijl de weefselstructuur duidelijk behouden blijft. (Zie Pl. V waar deze necrose is afgebeeld in een lymphkliercoupe van geval V).

Behalve deze necrose-haarden vindt men er nog andere (Pl. IV fig. 2), die zich kenmerken doordat ze één of meer

reuzencellen in zich bevatten, die zich duidelijk onderscheiden van de granuloom-reuzencellen door den vorm en de rangschikking van haar kernen en die tot het type van Langhans moeten gerekend worden. Deze haardjes zijn van tuberculeusen aard, zooals ook blijkt uit het onderzoek op tuberkelbacillen, die alleen in deze haarden worden gevonden en niet in het echte granuloomweefsel. Volgens de methode van Much zijn geen staafjes of granula gezien, misschien omdat de bacillen maar in enkele coupes gevonden zijn.

*Lever.* Beschouwen we een stukje van de lever, met een macroscopisch zichtbaar haardje, dan blijkt, dat de levercellen wat los van elkaar liggen, zooals we dat wel vinden bij parenchymateuse troebeling, en dat in enkele cellen wat pigment ligt. De capillairen zijn over het algemeen leeg.

In dit leverweefsel nu vinden we een haard van 1 bij 3 mM., die naar de periferie vrij scherp begrensd wordt door afgeplatte levercellen met minder intensief gekleurde kern (drukatrophie). Deze haard bestaat in hoofdzaak uit jong celrijk bindweefsel, waarvan de bundels in allerlei richtingen door elkaar verloopen; verder uit lymphocyten en leucocyten, zoowel neutrophile als eosinophile; uit cellen met een groot, goed begrensd protoplasmalichaam en groote gelobde of meer ronde, vrij licht gekleurde kern, die een duidelijk kernlichaampje bezit, en ten slotte uit reuzencellen, waarbij in enkele de donker gekleurde kernen in een ring aan den omtrek, in andere deze ten getale van 2—5 gezamenlijk midden in de cel gelegen zijn. Deze reuzencellen liggen vrij in de weefselspleten en zijn zoo talrijk, dat men er in den regel één of twee in elk gezichtsveld waarneemt. (Zeiss. Oc. 3. Obj. D). Nu en dan ziet men in een groote cel een mitose. Hier en daar is het bindweefsel wat vezelrijker en kernarmer geworden, terwijl in de mazen nog slechts enkele lymphocyten worden aangetroffen. In enkele coupes vinden we aan den rand galgang, vena en arterie; het is dus waarschijnlijk, dat de haard van het interlobulaire weefsel is uitgegaan.

Behalve deze groote vinden we nog talrijke kleinere granuloomhaarden, die nog maar alleen bestaan uit wat lympho-

cyten, jonge bindweefselcellen en een enkele groote cel met een groote gelobde kern of multiple kernen of ook uit lymphocyten, jonge bindweefselcellen en eenige eosinophile leucocyten.

Naast deze granuloomhaarden treffen we echter nog een ander soort van afwijking aan: we zien namelijk plekken, waarvan het centrum in meer of mindere uitgebreidheid necrose vertoont, zich kenmerkend door karyorhexis en karyolysis; hier en daar treffen we er een reuzencel van het type Langhans in aan. De omtrek wordt gevormd door een min of meer volledigen wal van lymphocyten, terwijl jonge bindweefselcellen in de omgeving hun uitloopers erin zenden. Deze laatste vertoonen soms zelf al weer teekenen van ondergang, zich uitend in een verminderde kleurbaarheid van de kern en in een begin van karyorhexis. Deze plekken kan men met zekerheid als tuberkeltjes diagnostiseeren.

Naast deze tuberkels doen zich nog andere haardjes voör, waar temidden van een geringe necrose wat lymphocyten en jonge bindweefselcellen liggen. Deze worden beschouwd als tuberkels, die op den weg van genezing zijn.

We hebben hier dus te doen met granuloom, gecombineerd met tuberculose, die evenwel streng van elkaar gescheiden zijn. Nergens zijn tuberculeuse veranderingen in het granuloomweefsel zelf op te merken; nergens worden reuzencellen van Langhans en ringcellen naast elkaar gevonden.

Ook de uitslag van de kleuring op tuberkelbacillen komt hiermee overeen Bij kleuring met carbolfuchsine zijn deze alleen te vinden in die haarden, die we ook histologisch voor tuberculose houden en niet in de granuloomhaarden. Kleuring volgens Much geeft alleen Grampositieve staafjes, waar ook zuurvaste bacillen zijn gevonden; in de granuloomhaarden zijn noch staafjes noch granula gezien.

*Lymphklier.* Van de lymphklieren van dit geval was slechts één coupe bewaard, die de volgende afwijkingen vertoont:

De normale bouw is geheel verloren gegaan. De celrijkdom is niet overal gelijk. In de minst kernrijke deelen zijn

de fijne vezeltjes reticulair gerangschikt, doch vormen een te dicht reticulum, in welks mazen op de ijlste plaatsen weinig lymphocyten liggen, verder cellen met een groot lichaam en wat bleeke kern, lijkend op epitheloide cellen, en veel cellen met zeer groote of verscheidene kernen (granuloomcellen).

Naar de meer kernrijke gedeelten gaande, kunnen we ook hier het verdikte reticulum herkennen, al bevat het ook meer cellen, waaronder vooral de lymphocyten rijk vertegenwoordigd zijn, maar toch de epitheloide en reuzencellen niet ontbreken.

Gaan we nu naar de kernrijkste plekken, dan wordt 't vezelnet minder duidelijk; epitheloide en reuzencellen nemen af, ontbreken soms in een geheel gezichtsveld, terwijl het aantal lymphocyten sterk is toegenomen. De tusschenruimte tusschen de verschillende lymphocyten is echter te groot, zoodat we dus toch wel met een verdicht reticulum te maken hebben, al zijn de vezels niet goed te zien Overal, zoowel in de celrijke als in de celarme gedeelten zijn korte spoelkerntjes in groot aantal aanwezig; ze liggen soms in reeksen in een fijnvezelig weefsel. Terwijl we dus op sommige plekken een verdicht reticulum hebben gevonden, schijnt het op andere plaatsen, of er een nieuwvorming van bindweefsel heeft plaats gehad, dat tot bundels en strengen is gerangschikt.

Necrose, eosinophilie en tuberculeuse veranderingen ontbreken in deze coupe.

Resumeerende, vinden we dus in milt en lever niet alleen een aandoening, die beantwoordt aan het beeld van de lymphogranulomatosis, maar tevens tuberculose, die evenwel streng van de eerste is gescheiden.

Tuberkelbacillen en staafjes van Much worden alleen gevonden in de histologisch als tuberculose herkende haarden, niet in het granuloom zelf.

De dieren, geënt met lymphklier, kregen alle tuberculose.

Toevallig is in de eene kliercoupe, die onderzocht kon worden, geen tuberculose aanwezig.

De dieren, geënt met milt, zijn gesuccombeerd, vóórdat ze tuberculose hadden kunnen krijgen.

**Geval III.** Obductie n⁰. 1314, Maart 1912.

Hiervan kan ik alleen melding maken van het sectieverslag, daar ik geen uittreksel uit de ziektegeschiedenis kon machtig worden.

In Maart 1912 kwam dan ter sectie een 22-jarig man, met de klinische diagnose lymphogranulomatosis.

Bij de obductie werden ongeveer alle bereikbare lymphklieren in min of meer gezwollen toestand gevonden. De halsklieren reikten rechts tot aan de regio temporalis, lichtten het oorlelletje op en strekten zich langs den rand van de onderkaak naar links uit, tot ze ook daar het oor bereikten. De meeste waren beweeglijk ten opzichte van de huid, enkele evenwel er mee vergroeid.

De klieren in de regio supraclavicularis waren boongroot geworden. In de rechter axilla waren ze nog grooter en tot pakketten vereenigd; eveneens links en in de inguinaalstreek beiderzijds.

Het mediastinum anticum was in het bovenste gedeelte opgevuld met een knobbelige tumormassa, waarmee de longen, die ik straks nader zal beschrijven, één geheel vormden. Aan den achterkant van het sternum lagen een paar gezwollen klieren langs de vasa mammaria interna.

De mesenteriaalklieren waren slechts matig gezwollen; daarentegen vertoonden de subperitoneale klieren aan den rand van het kleine bekken sterke zwelling, terwijl ook in den buikwand op zij van den M. rectus enkele kleinere klieren werden aangetroffen.

Om het pancreas, om de aorta descendens en de vena cava inferior lagen groote pakketten, die echter nergens in het lumen der groote vaten doordrongen.

De milt was vergroot, liet aan de oppervlakte eenige

knobbels doorvoelen en vertoonde op doorsnede talrijke kleine knobbeljes. De consistentie was week, de pulpa puilde uit en liet zich gemakkelijk afstrijken.

De lever was eveneens groot en tevens vast, vertoonde enkele gele plekjes. De doorsnede was vochtig en bloedrijk, het sneevlak glad en zonder tumoren, in geringe mate vervet. Het gewicht bedroeg 2350 Gr.

Het beenmerg van het femur was rood.

*Dierproef.*

Van de halsklieren werd bij 2 cavia's een stukje onder de buikhuid gebracht. De een werd na $8^1/_2$ maand, de ander na 4 maanden gedood, zonder dat er een spoor van tuberculose gevonden werd Verder werd een cavia geënt met een stukje milt en een andere met een klier uit de fossa iliaca; deze werden gedood resp. na $8^1/_2$ en 8 maanden en waren eveneens vrij van tuberculose.

Twee konijnen kregen stukjes van twee verschillende klieren in de voorste oogkamer en kregen geen van beide tuberculose.

Voor het museum werden gepraepareerd de halsorganen, de longen met mediastinaal tumor en een schijf van de milt.

*Macroscopisch onderzoek.*

*Het eerste praeparaat* (Museum, praeparaat 814*b*) bestaat uit de tong, oesophagus, larynx en een deel van de trachea en de groote halsvaten; van deze laatste zien we de arteria anonyma zich splitsen in de carotis dextra en subclavia dextra; verder de carotis sinistra en de subclavia sinistra; van de venen zijn alleen bewaard gebleven de vena subclavia sinistra en jugularis sinistra, die zich nog juist vereenigen tot de vena anonyma sinistra.

Ter weerszijden lateraal van de groote vaten strekken zich groote klierpakketten uit van de tongbasis tot de arteria subclavia en vormen een samenhangenden tumor aan elken kant. Van deze klieren, die van erwt- tot duivenei-groot zijn, zijn sommige vrij, andere met elkaar vergroeid.

Het oppervlak van deze pakketten is hobbelig en heeft

een bont aspect: geelachtige structuurlooze partijen worden omgeven door meer grauwrose streepen van duidelijk vezeligen bouw. Talrijke bloedvaatjes loopen er over heen.

Snijdt men zoo'n vergroeide kliermassa door, dan blijkt, dat geelwitte, meest ronde, soms ook onregelmatig begrensde gedeelten zich verheffen boven meer rose vezelig weefsel. Deze gele plekken zijn soms duidelijk begrensd door witte glanzende bindweefselschotten; op andere plaatsen gaan ze zonder duidelijke afgrenzing in elkaar over. Ook zijn niet met zekerheid de grenzen van de verschillende klieren aan te wijzen.

De kleinere klieren vertoonen een egale, geelwitte kleur zonder eenige verdere teekening.

Behalve deze klierpakketten lateraal van de vaten wordt ook een enkele klier aangetroffen tusschen de carotis en de de larynx.

*Het tweede praeparaat* (Museum, praeparaat 345*b*) omvat de voorhelften van beide longen in samenhang met de opengeknipte trachea en een stuk van het pericard. (Pl. II).

Aan de voorzijde zien we de drie kwabben van de rechter en de twee van de linker long; de rechter middenkwab is aan de voor-bovenzijde met de bovenkwab vergroeid.

Tusschen rechter en linker bovenkwab bevindt zich een tumor, die een hoogte van 13 cM. en een breedte van 9 cM. heeft; de consistentie is vast en de kleur geelwit.

Het voorvlak, waartegen het sternum heeft gelegen, is wat hobbelig en met een verschuifbaar bindweefsellaagje bekleed; de rechterzijde is, voor zoover ze niet met de long is vergroeid, bedekt met pleura parietalis van de rechter long en de ondervlakte met pericard. We hebben dus met een nieuwvorming te doen, die zich bevonden heeft tusschen pericard, pleura parietalis rechts en links en sternum; met dezen tumor is vergroeid het voorste mediale gedeelte van de rechter bovenkwab en het heele mediale deel van de linker bovenkwab van de long. Naar achter strekt de tumor zich uit tot aan de trachea en is hiervan door los bindweefsel gescheiden. Tusschen trachea en sternum heeft de tumor dus de groote

vaten als een ring omsloten. De achterwand van het pericard is vrij van de nieuwvorming.

In het bereik van het onderste deel van de linker bovenkwab is de pleura pulmonalis met de pleura pericardialis door een 2—3 mM dik fibrinelaagje verbonden. De grens tusschen tumor en linker bovenkwab is goed te herkennen; de grens aan de rechterzijde is niet duidelijk, omdat zich in het voorste gedeelte van de rechter long ook gezwellen bevinden, die geleidelijk in den grooten tumor overgaan. Maakt men beiderzijds een dwarsdoorsnede loodrecht op de vergroeiing tusschen tumor en bovenkwab, dan blijkt ook nu de rechter longgrens niet te herkennen, terwijl linker long en tumor door een pleuralaagje van elkaar gescheiden zijn. Het schijnt dus, alsof de tumor infiltreerend in de rechter bovenkwab ingroeit.

Bekijken we het longoppervlak, dan zien we links bindweefseladhaesies aan de bovenkwab en een fibrineuse pleuritis en atelectase aan de onderkwab; tevens vergroeiingen tusschen beide kwabben. De linker bovenkwab is groot, vertoont zeer talrijke bulten, geelwit van kleur en overal vast; in de atelectatische onderkwab voelt men multipele speldeknop- tot erwtgroote knobbels.

De rechter long vertoont in de bovenkwab achter fibrineuse pleuritis en vóór talrijke knobbeltjes en knobbels, die naar voren grooter worden en geleidelijk in den hoofdtumor overgaan. De middenkwab kenmerkt zich eveneens door een fibrineuse pleuritis achter en vaste knobbeltjes in het voorste gedeelte. In de onderkwab vindt men ook talrijke knobbeltjes en knobbelgroepen, die in de allerlaagste gedeelten een ruim kastanjegrooten tumor vormen.

De frontale doorsnede van de linker bovenkwab is over het geheel genomen geel van kleur, terwijl zwarte pigmentstreepen er door verloopen; het sneevlak is licht hobbelig. Van longweefsel is daar niets meer te herkennen, behalve vlak onder het oppervlak, waar de consistentie wat weeker is en de kleur grauwrood met talrijke gele tot oranjegele puntjes (geïnvetereerd oedeem).

Op de groote doorsnede blijkt, dat de tumor zoowel links

als rechts in de bovenkwab van vóór naar achter geleidelijk afneemt, zoodat men de meeste en grootste knobbels om de bronchiën ziet liggen, terwijl ze naar de periferie in grootte en aantal verminderen. In het laagste gedeelte van de rechter onderkwab evenwel is weer een groot stuk diffuus geinfiltreerd.

Bij nauwkeurige beschouwing van het pericard zijn ook hier in het parietale blad even boven de arteria pulmonalis een paar speldeknop-groote knobbeltjes te zien, zoodat de tumor ook hierin is voortgewoekerd.

Aan de achterzijde van het praeparaat liggen de trachea en de hoofdbronchi opengeknipt voor ons. Aan de bifurcatie vinden we een kippenei-groot klierpakket, met kapsel bedekt, en een vijftal kleinere klieren; om de trachea en grootste bronchi zijn de klieren gezwollen tot erwt- en duivenei-grootte en zij omsluiten deze als een dik pakket. Ze zijn alle vast van consistentie en geel tot geelwit van kleur, soms vrij sterk gepigmenteerd; meest niet met elkaar vergroeid.

Het *miltpraeparaat* (Museum, praeparaat 782*b*) vertoont de volgende bijzonderheden (zie Pl. I fig. 2):

De lengte van de schijf bedraagt 14 cM., de breedte $5^1/_2$ cM.

De kapsel is dun en gerimpeld, zoodat ook het oppervlak rimpelig is, zonder grootere hobbels.

Het doorsnee-vlak is over 't algemeen gelijkmatig bruinrood van kleur, trabekels zijn hier en daar moeilijk zichtbaar, follikels niet te zien.

In het midden van de eene doorsnede vinden we een nagenoeg ovale plek, ter afmeting van $1 \times 1^1/_2$ cM., die samengesteld is uit gelige ronde veldjes, van elkaar gescheiden door helderwitte doorschijnende smalle banden. (Dit gedeelte wordt eruit genomen voor microscopisch onderzoek).

Vlak onder de kapsel treffen we eveneens een dusdanig gelig gevlekt gedeelte aan.

Aan de andere zijde is de doorsnede ook wel in hoofdzaak bruinrood, maar laat toch talrijke kleine gele vlekken zien. Behalve deze zijn hier een viertal grootere haarden van dergelijk geel weefsel, waarvan de grootste $1 \times {}^3/_4$ cM. is.

Alle haarden zijn wat promineerend op de doorsnede.

*Microscopisch onderzoek.*

*Lymphklieren.* Nemen we met zwakke vergrooting een kliercoupe in oogenschouw, dan blijkt, dat de normale structuur niet meer te herkennen is: follikels en trabekels zijn niet te onderscheiden.

Het reticulum wordt gevormd door een netwerk van bindweefsel, dat op weinige plaatsen normaal is; in den regel zijn de vezels fijne bundeltjes geworden, die nog netvormig gerangschikt zijn. Soms is er van netstructuur geen spoor meer over en heeft het bindweefsel dikke bundels gevormd, die in één hoofdrichting verloopen en waartusschen fijnere bundeltjes zijn overgebleven.

De mazen van dit fijnvezelig netwerk worden voor het grootste gedeelte opgevuld door kleine lymphocyten, voor een kleiner gedeelte door polymorphe of ronde grootere cellen, die in het bezit zijn van één kern, die zelden rond, meestal ingebocht of gelobd is; in vele van deze cellen worden mitosen aangetroffen.

Behalve deze éénkernige, komen nog grootere soorten van cellen voor, die twee of meer kernen hebben, in het midden van de cel gelegen of meer aan den rand in een ring of een gedeelte daarvan geplaatst.

Naast deze vindt men nog hier en daar een plasmacel en enkele eosinophile cellen, van het tweekernige type.

Waar het bindweefsel meer in bundels verloopt, zijn genoemde cellen op den achtergrond gedrongen.

Doorbraak in de vaten ontbreekt. Nergens wordt in de kliercoupes necrose aangetroffen, evenmin amyloid.

Van *tuberculeuse veranderingen* wordt *geen spoor gevonden*; de coupes, gekleurd volgens Ziehl en Much doen ook *geen tuberkelbacillen en granula of staafjes van Much vinden.*

Ook het onderzoek op tuberkelbacillen volgens de antiformine-methode heeft *geen* positief resultaat.

*Long.* Voor microscopisch onderzoek van de long zijn verschillende stukjes uit de linker bovenkwab genomen; twee, waarin macroscopisch zichtbare knobbels, een, dat uitsluitend tumorweefsel bevatte en het stukje met geïnvetereerd oedeem.

Beschouwen we 't eerst de stukjes met de knobbels erin, die juist onder het oppervlak zijn gelegen, dan blijken de oppervlakkigste lagen te bestaan uit zeer dunvezelig, kleine vaatjes voerend bindweefsel, gelegen op een laagje steviger bindweefsel (pleura). Hier vlak onder ligt de granuloomhaard, die op doorsnede ongeveer rond is. Overigens is de haard omgeven door longweefsel, dat duidelijk wat hyperaemisch is, en waarvan de alveolen gestrekt zijn in de richting, concentrisch met den knobbel, terwijl ze opgevuld zijn met groote ronde of polymorphe cellen, met ronde, vrij bleeke kern, waarschijnlijk afgestooten epitheliën. Op grooter afstand wordt het longweefsel weer normaal.

De granuloomhaard zelf bestaat weer uit celrijke gedeelten, die van elkaar gescheiden zijn door meer bindweefselrijke en celarmere. In de celrijke vinden we weer in een fijnvezelig grondweefsel de ook in de klier beschreven cellen: vooral veel groote één- en meerkernige en veel eosinophile leucocyten, die min of meer duidelijk aan den rand van den haard zijn opgehoopt.

In den granuloomhaard zelf zien we van den oorspronkelijken bouw van het longweefsel niets; aan den uitersten rand echter schijnt het, of men nog iets van een alveolaire structuur kan herkennen. Dit komt duidelijker uit, als we een coupe beschouwen, waarin de elastische vezels gekleurd zijn: dan is in den haard zelf hier en daar wel iets van de vezels overgebleven, maar de structuur is toch verdwenen, terwijl deze aan den rand van den tumor nog wel te zien is; de tumor groeit dus infiltreerend verder in het longweefsel.

De alveolen onmiddellijk om den granuloomhaard heen zijn opgevuld met een fijnvezelige, zich sterk rood kleurende massa, waarin wat leucocyten, lymphocyten en vrijwel ronde cellen met ovale kernen liggen. Het gelukt niet, deze massa met de fibrinereactie van Weigert blauw te kleuren.

Op de andere longstukjes past deze zelfde beschrijving.

Kleuren we het stukje met geïnvetereerd oedeem met Soedan III, dan blijkt, dat de alveolen, voor zoover deze nog over zijn, opgevuld zijn met de boven beschreven groote cellen, met vetdruppeltjes er in.

In geen van de coupes wordt necrose gevonden; *geen afwijkingen van tuberculeusen aard; geen tuberkelbacillen, noch in de coupes, noch met de antiformine-methode, evenmin staafjes of granula van Much.*

Een *bronchiaalklier*, die macroscopisch 't aspect heeft van een verkaasde tuberculeuse klier, blijkt bij microscopisch onderzoek te bestaan uit een grooten necrose-haard met talrijke kalkbrokjes, waarin nog resten van hyaline bindweefsel te herkennen zijn.

Deze haard is omgeven door hyaline bindweefselstrooken, terwijl daarbuiten een zone ligt, waar de klier granulomateuse veranderingen vertoont in den vorm van groot- en meerkernige cellen en ophoopingen van eosinophile cellen.

De heele klier is sterk gepigmenteerd. *Nergens vertoont zij histologisch tuberculeuse afwijkingen; tuberkelbacillen worden er niet in gevonden.*

We vinden dus een afgekapselden, gedeeltelijk verkalkten necrose-haard in een granulomateus veranderde klier.

De mogelijkheid, dat dit een oude tuberculeuse haard is, is niet uit te sluiten; zekerheid daaromtrent is niet te verkrijgen.

*Milt.* Het stukje, dat voor microscopisch onderzoek uit de milt gesneden is (zie vroeger), is in tweeën gedeeld: in beide coupe-series zien we al macroscopisch knobbeltjes, die met elkaar ongeveer $^1/_3$ van de heele coupe innemen.

Bekijken we bij zwakke vergrooting het miltweefsel buiten de knobbeltjes, dan vinden we, dat daarin de trabekels geen afwijking vertoonen, dat de follikels duidelijk te herkennen zijn als lymphoide ophoopingen rondom een arterietakje en dat de miltpulpa, hier iets bloedrijker, daar iets minder bloedrijk, geen grove veranderingen vertoont. Ook bij sterke vergrooting zijn noch in de pulpa, noch in de follikels sterke veranderingen op te merken.

Wel zien we overal in de pulpa en vooral daar, waar veel roode bloedlichaampjes zijn, geelbruine tot donkerbruine pigmentatie, zooals we die zoo veelvuldig ten gevolge van de formalineharding waarnemen en waaraan geen pathologische beteekenis moet worden gehecht.

Bij scherper toezien vindt men in sommige follikels meer of minder talrijk eosinophile cellen of ook groote granuloomcellen, dikwijls beide tegelijk; in de pulpa worden deze niet aangetroffen.

De knobbeltjes schijnen, met de loupe bekeken, scherp begrensd tegenover de omgeving. Kijkt men evenwel met sterker vergrooting, dan vindt men wel herhaaldelijk het omgevende miltweefsel met zijn vezels concentrisch gerangschikt met de knobbeltjes, maar toch is de overgang meest geleidelijk en is de grenswal doorzaaid met eosinophile cellen. Het maakt dus den indruk, alsof de knobbeltjes begrensd worden door een zone miltweefsel met verdicht reticulum en bijzonderen rijkdom aan eosinophile cellen.

De knobbeltjes zelf worden weer opgebouwd uit een vezelnet, waarvan de vezels wat verdikt zijn en in welks mazen de vroeger beschreven celsoorten liggen; vooral de eosinophile cellen zijn hier rijk vertegenwoordigd. Op andere plaatsen bestaat geen netstructuur, maar heeft het bindweefsel grovere bundels gevoerd, terwijl hier de granuloomcellen zijn verdwenen.

Zooals al gezegd is liggen de eosinophile cellen door den heelen haard verspreid; maar vooral is hun ophooping aan den rand in het oog vallend, zoodat ze een wal schijnen te vormen op de grens van het zieke en meer normale miltweefsel.

Nergens wordt necrose gezien.

Ook in de milt is het onderzoek op *tuberculose*, op *tuberkelbacillen* en *staafjes of granula van Much negatief*.

We hebben hier dus te doen met een zuiver geval van lymphogranulomatosis, waarbij geen spoor van tuberculose is gevonden, noch door de dierproef, noch door het microscopisch-anatomisch onderzoek.

Verder is van dit geval belangrijk, dat de aandoening ook voortgewoekerd is in de long en in het pericard en zich dus als een tumor heeft gedragen.

**Geval IV.** Obductie n$^0$. 616, December 1910.

Dit betreft een vrouw van 40 jaar, die in Augustus 1909 na een partus ziek werd met temperatuursverhooging. In September merkte ze voor 't eerst een dikte aan den hals op, die op klierzwelling berustte. Hiervoor werd ze elders in October geopereerd, maar daarna bleef de hals toch dik. Ze werd met X-stralen behandeld, doch zonder resultaat.

In April 1910 werd patient in het Binnen-Gasthuis opgenomen met een fistel vóór aan den hals; ze had toen klierzwelling aan den hals, in de oksels en een zwelling vóór het sternum, had demping over het sternum, en stenosegeruischen over beide longen. De borstwand was oedemateus.

Het bloed vertoonde een polynucleaire neutrophile leucocytose. De temperatuur was meest 's morgens ongeveer normaal en 's avonds verhoogd tot 38$^0$ of 38$^0$.5.

Sinds Juni was patient zeer benauwd, hoestte af en toe fibrineachtige stukjes op. In November kreeg ze darmverschijnselen: diarrhoe, gemengd met bloed en pus.

In het begin van December succombeerde patient; de obductie, 24 uur later uitgevoerd, bracht den volgenden toestand aan het licht:

Er was oedeem van armen, beenen, borstwand en gezicht; verder uitgezette venen aan den voorsten buikwand. De klieren aan weerszijden van den hals waren tot aan den kaakrand zeer sterk gezwollen, zoodat de omtrek van den hals onder den tumor 35 cM. en vlak onder den kinrand 42 cM. bedroeg. Overal, behalve links, waar een fistelopening bestond, was de huid er boven goed bewegelijk; in het mediale halsgedeelte vertoonde ze een bruine verkleuring. In de oksels waren de klieren vrij sterk gezwollen, niet vergroeid met de huid; in de lies waren eenige ongeveer erwtgroote klieren te voelen.

In den thoraxwand rechts bevond zich, behalve eenige huidgezwelletjes, een tumor, die met het sternum en de huid vergroeid en door de huid doorgebroken was. Hij bleek innig met de spieren samen te hangen en onder en boven de

3e rib (rechts) in de diepte te gaan en samen te hangen met den retrosternalen tumor; hij was ± 5 cM. in doorsnede, vast van consistentie en van een vezeligen bouw. Het vezelig weefsel was in hoofdzaak geelwit; sommige gedeelten waren grauw, en min of meer doorschijnend, andere geel van kleur en meer opaak. Ook het cutane tumortje in de rechter mammastreek was aldus gebouwd, terwijl een huidtumor in de linker mammastreek duidelijk een verweeking vertoonde. In de uitstrijkpraeparaten, die hiervan gemaakt werden, werden geen tuberkelbacillen gevonden.

Bij het wegnemen van het sternum kwamen aan de achterzijde links in het verloop van de vasa mammaria interna een drietal klieren te zien, waarvan twee onderling en met de omgeving vergroeid waren. Het mediastinum anticum was naar boven verbreed en geheel met tumormassa opgevuld. Hierin was de rechter vena anonyma niet meer terug te vinden, terwijl de tumor door den wand van de linker vena anonyma was heengegroeid en verhevenheden aan de binnenvlakte vormde Ook de wand van de trachea was niet gespaard gebleven. De vena azygos was door den tumor afgesloten, juist waar ze over den rechter bronchus verliep. (Zie hiervoor later beschrijving van het praeparaat).

Bovendien werden nog klieren gevonden aan den hilus lienis, hazelnoot-groote langs den bovenrand van het pancreas en enkele in het mesenterium.

Van de longen wordt alleen vermeld, dat zich in de onderkwab van de rechterlong een klein bindweefselhaardje bevond.

De milt was sterk vergroot, niet met de omgeving vergroeid, vast van consistentie en hobbelig van oppervlak. Op de hobbels was een lichte kapselverdikking te constateeren. (Voor het doorsnee-vlak zie later). De follikels waren amyloid gedegenereerd. Gewicht 740 Gr.

De lever was eveneens vergroot en deed zich voor als een typische vet- en amyloid-lever. Geen tumoren werden erin gezien. Gewicht 2200 Gr.

De nieren waren vast en vertoonden ook amyloid, evenals

de dunne darm; in den heelen dikken darm werd een ulcereerende folliculaire catarrh gevonden.

Uit deze gegevens werd de diagnose gesteld op *lymphosarcoma* colli, mediastini, abdominis met afsluiting van de vena anonyma, vena jugularis dextra en vena azygos, en doorgroeïïng van de trachea en den borstwand; benevens amyloide degeneratie van milt, lever, nieren en dunnen darm.

Bij *microscopisch onderzoek* evenwel bleek het een typisch *lymphogranuloom* te zijn.

*Dierproef.*

Na de sectie werden 3 cavia's subcutaan geënt.

De eerste, bij wie een stukje milt was ingebracht, succombeerde na $2^1/_2$ maand, met beiderzijds zeer kleine lymphklieren. De tweede, geënt met periaortale klier, werd na $4^1/_2$ maand gedood en vertoonde geen tuberculeuse afwijkingen. De derde, geënt met een stukje oude halslymphklier, stierf na verloop van één maand aan tuberculose van klieren, lever en milt.

Bij een konijn werd een stukje milt in de voorste oogkamer gebracht; het oog veretterde.

Van dit geval werden verschillende gedeelten volgens de methode van Jores gefixeerd en bewaard. (Museum praeparaat 815*a*). Daarvan volgt hieronder de uitvoerige beschrijving.

*Macroscopisch onderzoek.*

Het *eerste praeparaat* bestaat uit halsorganen, hart en groote vaten, hilus pulmonum, oesophagus en aorta thoracica en een deel van de aorta abdominalis.

De trachea is omgeven door een zeer groote tumormassa, die zich naar beneden uitbreidt rechts tot den hilus pulmonum, links tot de omslagplooi van het pericard op de aorta. De grootste voor-achterwaartsche afmeting is $6^1/_2$ cM., de

grootste breedte 9 cM., terwijl de hoogte boven de bifurcatio tracheae ongeveer 8 cM. bedraagt.

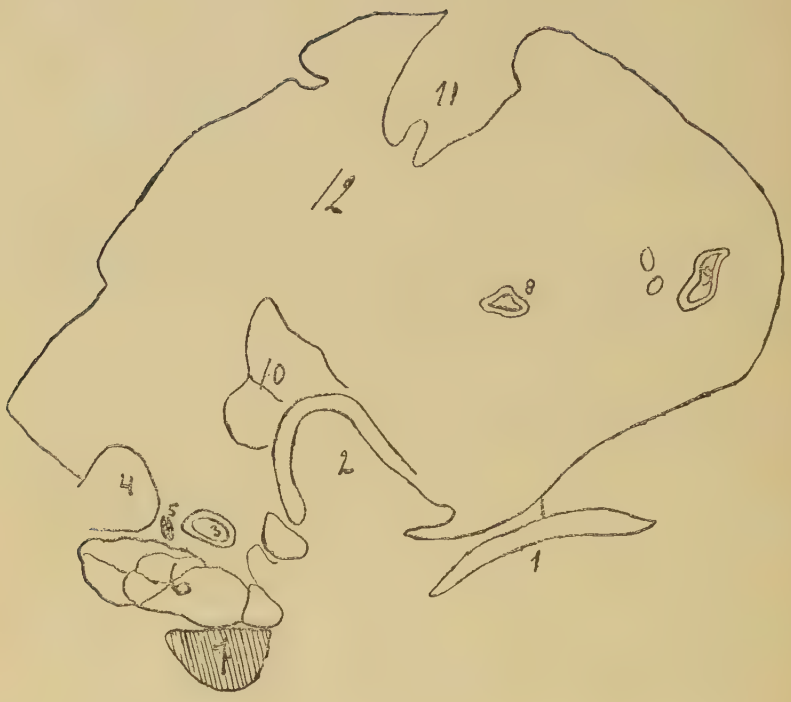
De oesophagus ligt los ten opzichte van den tumor, de hilus van de rechter long is er breed mee vergroeid; ook de trachea is er over een groot deel van zijn omtrek vast mee verbonden. Bij het uitnemen is aan de voorzijde op verschillende plaatsen door het tumorweefsel heengesneden, zoodat slechts op eenige plaatsen, n.l. achter langs den oesophagus en vóór beneden vlak boven de omslagplooi van het pericard het oppervlak van den tumor is te beoordeelen; hier is het dan grof hobbelig.

Door het praeparaat zijn op verschillende hoogte horizontale doorsneden gemaakt. Het aspect hiervan vertoont onderling veel overeenstemming.

*Op een doorsnede ongeveer 6 cM. boven de bifurcatie* (fig. 1) gelegen, vinden we aan de achterzijde de opengesneden oesophagus, daarvóór en links ervan de opengesneden trachea. Op ongeveer 1 cM. afstand links van de trachea ligt, door los bindweefsel omgeven, een groote arterie, de linker carotis. Ongeveer 2 cM. links daarvan en iets naar achteren ligt een kleinere arterie, die zooals blijkt, wanneer wij ze met de sonde volgen, een tak van de arteria subclavia is, die zelf niet in het sneevlak ligt. Vóór de carotis vinden we de vena jugularis sinistra en daartusschen de N. vagus. Lateraal van de halsvaten en door los bindweefsel daarmee verbonden ligt de doorsnede door een amandel-groot grijswit kliervakket; links hiervan nog een stukje spierweefsel en eenige kleine vaste kliertjes.

Rechts van de trachea, op 26 mM. afstand ervan, is een groote arterie doorgesneden: de carotis dextra; 2 cM. daarachter en naar rechts een klein arterie-stammetje, $^1/_2$ cM. verder in de zelfde richting weer een groote arterie. Deze laatste is de arteria subclavia; de kleine arterie is een takje hiervan. De vena jugularis dextra is niet te vinden.

Onmiddellijk vóór de trachea en iets naar links is een stukje van de schildklier als een paar lichtbruine en doorschijnende naast elkaar liggende knobbeltjes te zien. Het




FIGUUR 1.

Doorsnede 6 c.M. boven de bifurcatio tracheae.

1. Opengeknipte oesophagus.
2. Trachea.
3. Arteria carotis sinistra.
4. Vena jugularis sinistra.
5. Nervus vagus.
6. Klierpakket.
7. Spierweefsel.
8. Arteria carotis dextra.
9. Arteria subclavia dextra.
10. Schildklier.
11 Holte, waaruit het sterno-claviculair gewricht is weggenomen.
12. Tumorweefsel.

kleinste knobbeltje is rond en heeft ± 7 m.M. omtrek; 't grootste is ovaal en meet 8 bij 12 m.M.

In den rechter voorsten hoek van het praeparaat vinden we een kuil, die den duim met gemak toelaat: de holte, waaruit het rechter sterno-claviculair gewricht is weggenomen en waarin nog een stukje van het gewrichtskraakbeen zichtbaar is.

De rest van de doorsnede wordt geheel door vast, bont tumorweefsel ingenomen. Deze massa is naar achter en naar rechts achter en ten opzichte van de linker halsvaten door los bindweefsel begrensd; overigens verloopt de grenslijn van de doorsnede door het tumorweefsel zelf.

De consistentie van den tumor op de doorsnede is vrij vast; alleen om de rechter carotis treffen we een gedeelte aan, waar de consistentie meer week en het weefsel brokkelig is geworden: dit is blijkbaar necrose.

De kleur is zeer wisselend: het zooeven beschreven necrotische gedeelte is grauwwit en wordt omgeven door wat lichter gekleurde doorschijnende banden, waarschijnlijk uit bindweefsel bestaande. Meer perifeer is de kleur lichtgeel tot lichtbruin, eveneens weer met grijswitte banden ertusschen; ook zien we er enkele donkergrijze tot zwart gepigmenteerde plekken in, waarschijnlijk gevormd door klieren, die al van te voren pigment bevatten.

Over 't algemeen kan men niet meer zien, dat de tumor uit verschillende klieren is opgebouwd; alleen rechts voor de carotis ziet men een aanduiding van afzonderlijke klieren, door bindweefselschotjes omgeven.

Beschouwen we wat nauwkeuriger, hoe de tumor zich gedraagt ten opzichte van de schildklier, dan blijkt, dat aan den voorkant de kapsel hiervan niet meer te herkennen is, terwijl geelwitte tumormassa in het lichtbruine klierweefsel is binnengedrongen.

Ook in den wand van de trachea wordt de tumor aangetroffen.

*Op de volgende doorsnede, 3 cM. boven de bifurcatie* (fig. 2) gelegen, hebben we ongeveer dezelfde verhoudingen: we

hebben hier getroffen de arteria anonyma, die zich, zooals bij sonde-onderzoek blijkt, op normale wijze splitst in de carotis en subclavia dextra; verder de carotis en subclavia

FIGUUR 2.

Doorsnede 3 c.M. boven de bifurcatio tracheae.

1. Arteria anonyma.
2. Trachea.
3. Arteria carotis sinistra.
4. Vena anonyma sinistra.
5. Arteria subclavia sinistra.
6. Klierpakketten.
7. Gepigmenteerde klieren.
8. Long.

sinistra en lateraal van de carotis de vena anonyma sinistra. Rechts is de vena anonyma in de tumormassa niet terug te vinden. Ook hier zijn, lateraal van de groote halsvaten, nog

afzonderlijke klierpakketten, die niet met den grooten tumor samenhangen. De trachea is weer aan de rechter zijde door den tumor doorgroeid, de schildklier is uit de coupe verdwenen; aan de rechterzijde is de long innig met den tumor verbonden. Tusschen long en trachea zijn een viertal zwart gepigmenteerde plekjes te zien.

Vervolgt men de vena anonyma sinistra hartwaarts, dan ziet men vlak bij de plek, waar ze met de vena anonyma dextra behoort samen te komen, aan den cranialen wand een paar speldeknop-groote geelwitte vlakke prominenties; verder zijn hier en in het bovenste deel van de vena cava superior grootere vlakke geelwitte verhevenheden aan de binnenvlakte van het vat op te merken (een ter grootte van een halve grauwe erwt, een ander meet 1 cM. bij 3 mM.) Dit is dus vermoedelijk tumorweefsel, dat in den vaatwand is gegroeid.

Het lumen van de vena cava superior onderzoekend, vinden we nergens een inmonding van de vena anonyma dextra. Deze is geheel door den tumor afgesloten.

Het hart, dat bij de sectie wat klein bleek en eenige stolsels bevatte, is verder normaal.

Bezien we de binnenvlakte van de trachea, dan vertoont zij aan de rechter zijde een vlakke zwelling, die bij de bifurcatie gaat ulcereeren en zich voor een groot deel in den rechter, voor een klein gedeelte in den linker bronchus voortzet.

De inmondingsplaats van de vena azygos in de vena cava superior is geheel door tumor afgesloten en niet terug te vinden.

Waar de vena azygos over den rechter bronchus buigt, puilt een tumormassa in het lumen uit.

De tracheo-bronchiale klieren zijn deels vergroot, deels niet vergroot, meest los van elkaar, hier en daar sterk gepigmenteerd.

Aan den oesophagus is niets bijzonders op te merken. Rondom de aorta ter hoogte van den tripus Halleri vinden we weer een grooten tumor van de volgende afmetingen: lengte $\pm$ 10 cM., breedte 7 cM. en voor-achterwaartsche maat 5 cM.

Deze tumor bestaat uit een massa klieren, die deels vrij van elkaar, deels onderling vergroeid zijn, maar toch kan men op de doorsnede nog de afzonderlijke klierkapsels onderscheiden. De losse klieren wisselen van erwt- tot duivenei grootte.

De kleur is op de doorsnede geelwit tot grijswit met helderwitte streepen erin (bindweefsel); hier en daar ziet men gierstkorrel-groote ondoorschijnende plekjes in de verschillende klieren.

De consistentie is overal gelijkmatig vast.

*Milt.* (Pl. III, fig. 1). De milt vertoont het volgende: de vergrooting is vrij belangrijk; de lengte van de schijf bedraagt $18^1/_2$ cM. en de breedte 7 cM. Het oppervlak heeft hier en daar vlakke hobbels, van 1—2 cM. grootte. De kapsel is glad, dun en doorschijnend; men ziet het miltweefsel er door. Alleen op sommige plaatsen, voornamelijk op de hobbels, schemeren geelwitte plekjes door.

Op de grauwroode doorsnede ziet men ongeveer ronde, iets boven het oppervlak verheven knobbels, van 1—$2^1/_2$ cM. diameter, waarin zich talrijke geelwitte sprenkels voordoen (porphyrmilt), die niet zelden een net vormen, waarin nog roode pulpamassa is opgesloten.

Tusschen deze knobbels zijn de trabekels met moeite zichtbaar en de follikels zijn als doorschijnende speldeknopgroote grauwe plekjes te herkennen (amyloid). In de knobbels zelf is het amyloid niet te zien.

Voor *microscopisch onderzoek* hadden we een coupe van een klier, die in November 1909 tijdens het leven van de patient geëxstirpeerd was en ons door Dr. Schoo voor het onderzoek was afgestaan; zijn diagnose was lymphogranuloom; verder halsklieren en periaortale klieren; de milt, en een schijf uit den halstumor, ongeveer 3 cM. boven de bifurcatie.

*Microscopisch onderzoek.*

*Lymphklieren.* De eerste coupe (dus van de klier, die tijdens het leven was geëxstirpeerd), bestaat uit twee gedeelten,

die samen door vetweefsel zijn omgeven en door een smal strookje vetweefsel van elkaar gescheiden zijn. In deze twee deelen is de bouw ongeveer gelijk: men ziet ovale kernrijke plekken, omgeven door kernarme, vezelige partijen. Het grondweefsel van deze eerste wordt gevormd door een zeer fijnvezelig reticulum, waarin naast gewone lymphocyten, vele groote cellen liggen, sommige rond, andere onregelmatig begrensd, ter grootte soms van 10—15 lymphocyten. De kern is donker gekleurd, heeft een ronden tot ovalen vorm, soms echter talrijke inbochtingen; is meest midden in de cel gelegen en verkeert vaak in mitose. De vorm is nu en dan zoo onregelmatig, dat men niet met zekerheid kan uitmaken, of men niet al met meer dan één kern te doen heeft. Zeker is het, dat men ook cellen met twee en meer kernen aantreft; deze liggen dan in het centrum van de cel of meer langs den rand in een ring of een gedeelte daarvan.

Verder vinden we een enorm sterke infiltratie met polynucleaire leucocyten, zoo talrijk, dat sommige gezichtsvelden alleen deze cellen bevatten; bovendien een massa eosinophile cellen, nu eens in de haarden verspreid, dan weer meer aan den rand opgehoopt. Deze kolossale rijkdom aan leucocyten, welke in de bij de sectie verkregen klieren ontbreekt, wekt het vermoeden, dat we hier misschien met een acute ontsteking van de klier te doen hebben, en is wellicht het anatomisch substraat van de acute klierzwelling in het klinisch verloop. (Zie klinisch verhaal van geval I).

De meer vezelige gedeelten bestaan uit fibrillair bindweefsel, benevens enkele lymphocyten en eosinophile cellen, terwijl de groote cellen sterk op den achtergrond staan. Ook in de celrijke gedeelten is het bindweefsel soms in bundels gerangschikt, waartusschen dan reuzencellen en leucocyten liggen. (Duidelijk is dit in het Gieson-praeparaat). Soms is het bindweefsel hyaline veranderd.

Necrose ontbreekt.

De verschillende klieren, die bij de sectie werden gevonden in het halsgedeelte en rondom de aorta beneden het

diaphragma, bieden ons over het algemeen dezelfde veranderingen aan, die bestaan in een totaal verdwenen zijn van den normalen bouw en een omzetting in granuloomweefsel. Follikels en trabekels zijn niet meer te onderscheiden.

Hier en daar is het reticulum als een uiterst fijnvezelig netwerk te zien, in welks mazen lymphocyten, de bleeke kernen van de reticulumcellen en zeer groote cellen liggen. Meest is het reticulum wat dichter geworden, maar toch nog vezelig gebleven; soms heeft het dikkere bundeltjes gevormd met nog netvormige rangschikking; in andere gedeelten is van een netstructuur niets te zien en verloopt het bindweefsel in bundels.

In dit netwerk liggen voor het grootste deel groote cellen, die vele malen grooter zijn dan de weinige lymphocyten, die er nog in te vinden zijn. Het aantal leucocyten is gering, vooral dat der eosinophile. Van de groote cellen zijn sommige rond met een ronde kern midden in de cel gelegen, zoodat nog een smalle rand protoplasma er om heen ligt; in deze cellen worden herhaardelijk mitosen gezien; andere hebben een meer onregelmatigen vorm en bezitten één ovale of ingebochte kern. Verder zijn er cellen met twee kernen, rond of meer ovaal en midden in de cel geplaatst en vaak in het bezit van een duidelijk kernlichaampje, en zeer veel met talrijke tot zelfs 14 en meer kernen, vaak in een ring langs den rand gerangschikt.

Ook in het lumen van bloed- en lymphvaten worden deze polymorphe cellen in grooten getale aangetroffen.

Hier en daar vindt men boogvormige holten, aan één zijde door granuloom- en aan den anderen kant door bindweefsel begrensd; aan de binnenvlakte hiervan is soms nog de kern van een endotheelcel te zien. Ook midden in het granuloomweefsel komen deze holten voor. Deze holten, die we voor lymphsinus hebben gehouden, zijn soms opgevuld met granuloomcellen.

Op andere plaatsen ziet men tusschen nog herkenbaar lymphoid weefsel lymphsinus, waarin zeer vele groote cellen voorkomen met kleine bleeke kern en groot cellichaam,

rond, ovaal of wat onregelmatig gevormd, die we als sinus-endotheliën hebben beschouwd. De kernen van deze zijn kleiner en bleeker dan die van de granuloomcellen. Zeer veel van deze endotheelcellen hebben andere cellen, soms ten getale van 5—6, in zich opgenomen; deze laatste zijn vaak als leucocyten of lymphocyten te herkennen.

In vele cellen vinden we regressieve veranderingen aan de kern in den vorm van karyorhexis en hyperchromatose van den kernwand.

In dit stadium verkeeren de meeste van de onderzochte klieren; in enkele echter heeft de bindweefselvorming meer vorderingen gemaakt en is dit in dikke bundels gerangschikt, terwijl hier en daar hyaline degeneratie is opgetreden. Waar dit bindweefsel de overhand heeft, zijn de genoemde cellen op den achtergrond gedrongen.

In geen van de onderzochte klieren wordt necrose gezien; evenmin amyloid.

Tuberculeuse veranderingen ontbreken.

Noch volgens Ziehl, noch volgens Much worden tuberkelbacillen gevonden; evenmin met de antiformine-methode.

*Milt.* Bezien we onder het microscoop verschillende coupes van de milt, dan blijkt elk der follikels zich voor te doen als een ongeveer ronde of langgestrekte massa, bestaande uit een systeem van netvormig gerangschikte balken, die zich met eosine vrij sterk kleuren en waarin soms een arteriestammetje verloopt. Hiertusschen bevinden zich nog enkele lymphocyten. Met methylvioletkleuring blijkt, dat deze massa amyloid is.

De trabekels verloopen op de gewone wijze van de kapsel naar het centrum.

De pulpa doet zich voor als een verzameling van zeer wijde, dunwandige vaatjes, waartusschen een vezelnet is uitgespannen, dat duidelijker zichtbaar is dan normaal. Hierin liggen de gewone pulpabestanddeelen. In verschillende vaatjes in het pulpaweefsel in de onmiddellijke nabijheid van de granuloomhaarden worden enkele granuloomcellen aangetroffen.

Bij verder bezien van de coupes blijken talrijke granuloomhaarden in de milt aanwezig te zijn, die geleidelijk in het normale weefsel overgaan.

Het grondweefsel van die haarden wordt weer gevormd door een vezelig reticulum, dat meest duidelijk dikker is dan 't normale reticulum van de milt. Soms is de reticulaire bouw niet meer te zien, maar zijn er bindweefselbundels gevormd. Nu en dan is niet met zekerheid te zeggen, of we te maken hebben met een doorsnede van een trabekel, dan wel met zoo'n bundel bindweefselvezels. Dit is nog des te moeilijker uit te maken, omdat er plekken zijn, die men op grond van hun verloop en hun parallelvezeligen bouw voor trabekels moet houden en waarin granuloomcellen liggen, terwijl op andere plaatsen de vezels duidelijk netvormig zijn gerangschikt en men daar met moeite granuloomcellen vinden kan. In de bindweefselbundels, die voor trabekels worden gehouden, liggen de reuzencellen meer aan den rand.

In de haarden vinden we vrij veel geelbruin tot donkerbruin korrelig pigment, dat door de ijzerreactie gebleken is, haemosiderine te zijn. Ook amyloid is in de haarden zelf gevonden te midden van de reuzencellen.

Waar het reticulum het best is bewaard gebleven, vinden we weer de meeste cellen: lymphocyten, een massa reuzencellen, waaronder er zijn, die 15 kernen bezitten; weinig eosinophile cellen en heel weinig plasmacellen.

Waar het bindweefsel de overhand heeft, zijn nog maar enkele lymphocyten of reuzencellen tusschen de vezels overgebleven.

Necrose wordt niet in de haarden gevonden.

Tuberculose en tuberkelbacillen ontbreken eveneens.

*Halstumor.* Van de schijf uit den halstumor, 3 cM. boven de bifurcatie van de trachea, zijn celloidinecoupes onderzocht.

Zooals al bij de *macroscopische* beschrijving gebleken is, zijn hier getroffen de trachea, de arteria anonyma, de carotis sinistra en lateraal daarvan de vena anonyma sinistra, terwijl het lumen van de vena anynoma dextra niet te vinden is. Ook is macroscopisch al te zien, hoe de trachea aan de rechterzijde door tumor is doorgroeid.

Bij *microscopisch onderzoek* zien we dan, dat van de trachea de kraakbeenringen ongeschonden zijn; tusschen twee ringen aan den rechterkant dringt het granuloomweefsel binnen en breidt zich over bijna den geheelen omtrek in de submucosa uit: alleen het linker achterste gedeelte is er vrij van gebleven. Hierin zijn de slijmklieren goed te herkennen; in het granulomateus veranderde gedeelte zijn ze verdwenen. Het weefsel bestaat voornamelijk uit lymphocyten en groote cellen, terwijl er nog maar weinig bindweefsel in gevormd is. Het slijmvlies is ± 1 mM. dik geworden. Het dekepitheel ontbreekt over het granuloom overal, terwijl het in het gedeelte, waar geen granuloom is, nog hier en daar is terug te vinden. Dat dit niet alleen een postmortale epitheelafstooting is, blijkt hieruit, dat op enkele plekken, waar het epitheel ontbreekt, in plaats hiervan een laagje dradige massa, met leucocyten ertusschen, over 't granuloomweefsel heen ligt.

Links van de trachea is in los weefsel de carotis sinistra gelegen, iets naar achter hiervan de arteria subclavia. Links vóór deze laatste is een lymphklier getroffen, die vrijwel zijn normalen bouw behouden heeft, alleen wat rijkelijk gepigmenteerd is; vlak daarvoor en door los weefsel ervan gescheiden, een klier, die bijna geheel granulomateus is veranderd, zeer veel reuzencellen bevat, maar nog weinig bindweefsel. Tusschen laatstgenoemde klier en de carotis ligt een takje van den N. vagus; schuin vóór deze beide klieren ligt de vena anonyma sinistra.

Rechts vóór de trachea is de arteria anonyma getroffen, omgeven door een laagje los weefsel, dat van de trachea gescheiden is door zeer celrijk granuloomweefsel. Rechts van de arteria anonyma liggen nog een paar granuloomhaardjes, die zenuwstammetjes in zich bevatten, die evenwel zelf gespaard zijn gebleven. De vena anonyma is niet te zien in de doorsnede.

Voor de rest is de heele coupe ingenomen door granuloomweefsel, dat bestaat uit vrijwel ronde of ovale celrijke gedeelten, die van elkaar gescheiden zijn door bindweefselbundels en -velden; in het linker voorste gedeelte heeft dit

verreweg de overhand, de bundels verloopen in alle richtingen door elkaar; de celrijke knobbeltjes zijn hier minder in aantal. Dit blijkt heel duidelijk bij macroscopische beschouwing van een Gieson-praeparaat.

De kernrijke partijen bestaan uit een ophooping van lymphocyten en reuzencellen in een fijn netwerk gelegen; meestal is hier ook al bindweefselnieuwvorming in opgetreden in den vorm van fijnere of grovere bundels, die soms hyaline veranderd zijn; soms ook zijn geen bundels meer te herkennen, maar ligt het er als onregelmatige hyaline klompen. In de bindweefselbundels, die tusschen de celrijke gedeelten verloopen, worden soms nog weer eens ophoopingen van lymphocyten aangetroffen.

Rechts vóór is een plek in den tumor, die alle structuur verloren heeft; de kernkleuring is nagenoeg geheel verdwenen; enkele kernresten zijn er nog in over (necrose). In dit necrotische weefsel worden op een enkele plaats fijne spleten opgemerkt, waarin vermoedelijk cholestearine-kristallen hebben gelegen. De necrotische bindweefselbalken vertoonen in het Giesonpraeparaat allerlei kleurschakeeringen van vuilrood tot vuilgeel.

Om uit te maken of er niets meer van de vena anonyma dextra is terug te vinden, is een coupe gekleurd op elastische vezels volgens Weigert. Hierin blijkt, schuin rechts vóór de arteria anonyma een tamelijk volledige ring elastisch weefsel te zijn overgebleven, die midden in het granuloomweefsel ligt en daarmee opgevuld is en voor de rest van de vena gehouden wordt. Op deze manier zijn in den tumor ook nog resten van andere geobliterereerde kleinere vaten gevonden. Niet altijd zijn deze vaatresten opgevuld met granuloomweefsel. Soms zijn ze gesloten door georganiseerde thrombi of endovasculitis productiva.

Beschouwen we dit geval nog eens nader, dan blijkt het veel overeenkomst te bezitten met geval III: het is een zuiver granuloom, zonder eenige aanduiding van tuberculose. Het is gekenmerkt, doordat het niet de anatomische grenzen respecteert, maar voortgroeit in de omgeving, in de bloed-

vaten en in den wand van de trachea. Het gaat gepaard met amyloide degeneratie van verschillende organen. Het resultaat van de dierproef is, dat slechts één van de drie cavia's bij de sectie tuberculeuse afwijkingen vertoonde.

**Geval V.** Obductie n⁰. 1702, December 1912.

Een vrouw van 40 jaar bemerkte voor 2 jaar een zwelling aan de rechter zijde van haar hals, die steeds grooter werd. Daarbij had ze soms dagen achtereen koorts, die met koude rillingen begon; daarna volgde weer een koortsvrije periode. Ze ging zich langzamerhand moe voelen, werd mager en bleek, en had geen eetlust. Haar vader was gestorven aan tuberculose. Ze had geen kinderen, vroeger 2 abortus gehad.

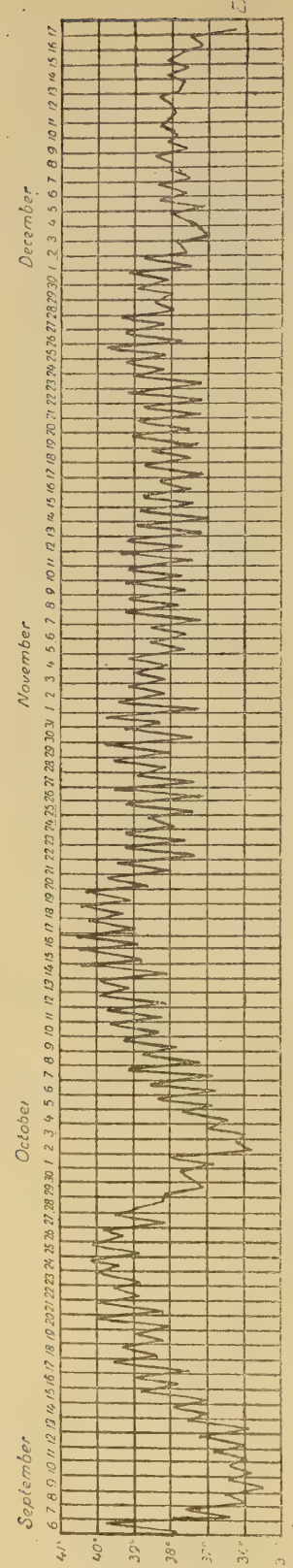
Toen patient September 1912 werd opgenomen, zag ze zeer bleek met een lichtgele bijtint. Van den rechter kaakhoek tot de clavicula waren halfweeke, boongroote tumoren te voelen; deze waren los van de huid, behalve de grootste, aan den kaakhoek gelegen en hier vast mee vergroeid. In de rechter axilla waren eenige koffieboon-groote klieren, in de linker fossa supraclavicularis eenige kleine kliertjes voelbaar.

Bij onderzoek van den thorax was het percussiegeluid links boven de 2e rib licht gedempt. Bij doorlichting waren geen tumoren te zien. Bij auscultatie waren rechts en links piepende en brommende ronchi, links in de voorste axillair lijn enkele vochtige ronchi te hooren. In het sputum werden nooit tuberkelbacillen gevonden.

Lever en milt waren niet palpabel; de milt percutorisch wel vergroot. In de buik werden geen tumoren gevoeld, ook niet bij diep doordrukken.

De reactie van Pirquet en Wassermann waren negatief. Voor de temperatuur: zie curve, blz. 46.

Bloedonderzoek in het begin: H.G. 30 %.
Aantal erythrocyten 2.300.000.
Aantal leucocyten 4000.
Celformule N. 78,5 %.
L. 17 %.
Mononucleaire cellen 3,5 %.
Myelocyten 1,5 %.




De erythrocyten vertoonden poikilocytose en anisocytose. Kort voor den dood in December was het aantal erythrocyten gedaald tot 1.700.000, het H. G. was 11 % geworden en het aantal leucocyten bedroeg toen 3800. De diagnose was gesteld op lymphogranuloom, en werd door de sectie en het microscopisch onderzoek bevestigd.

Bij de obductie bleek, dat we hier weer een aandoening hadden, die voornamelijk in de lymphklieren gezeteld was.

Aan den rechter kant van den hals van den kaakrand tot de clavicula werd een zwelling gevonden, die uit afzonderlijke boon- tot kastanjegroote klieren bestond, die nergens op de doorsnede verkazing vertoonden; evenmin was er macroscopisch bindweefsel in te zien. Een van de groote klieren bleek op de doorsnede verweekt te zijn. De larynx was door dezen tumor naar links verplaatst. In de linker fossa supraclavicularis lagen erwtgroote klieren; in den linker oksel waren klieren voelbaar; in de liezen niet.

In het verloop van de arteria mammaria interna, zoowel rechts als links, lagen een paar boongroote klieren tusschen 1e en 2e rib; de rechter klieren waren met de omgeving vergroeid. De doorsnede was grijswit met enkele donkere vlekjes en liet geen verdikt bindweefsel herkennen. In den hoek tusschen den voorwand van den thorax en het diaphragma lag een boongroote knobbel, die bestond uit vetweefsel en een grijswit weefsel, dat op doorsnede geen verkazing vertoonde. In het vetweefsel op 't diaphragma bevonden

zich links vóór multipele kleine klieren, evenzoo langs de insertie van het pericard op het diaphragma.

Verder werden vergroote klieren gevonden aan den hilus pulmonum, in het omentum minus vlak bij de cardia, boven het pancreas, in het ligamentum hepatoduodenale; langs de aorta thoracica en abdominalis, om den tripus Halleri, om de vena renalis dextra, onder de vena renalis sinistra, langs de arteria iliaca communis dextra, tusschen psoas en wervelkolom, voornamelijk rechts.

*Pulmonen.* In de longtoppen waren geen afwijkingen. Op de voorvlakte van de bovenkwab van de linker long evenwel zat een groepje promineerende grijswitte knobbeltjes met een gepigmenteerd centrum, ter grootte van een speldeknop elk. In de onderkwab ontbraken deze. In boven- en middenkwab van de rechter long waren soortgelijke kleine knobbeltjes te zien; de onderkwab bevatte een paar speldeknop-groote kalkhaardjes. Ook op het sneevlak deden bovengenoemde knobbeltjes zich voor; nergens waren ze duidelijk verkaasd.

*Milt.* Deze was vergroot, week van consistentie; vergroeid met het diaphragma. De kapsel was over 't geheel dun en doorschijnend, hier en daar evenwel verdikt. Er schemerden drie grijsroode plekken door ter grootte van 2—4 mM., die een vaster consistentie hadden. Een werd doorgesneden en deed zich voor als een doorschijnend geelwit scherp begrensd haardje, van de kapsel gescheiden door miltweefsel. Op doorsnede was de milt zeer week, de trabekels waren niet zichtbaar; de pulpa puilde uit en liet zich gemakkelijk afstrijken, waardoor grijswitte plekjes voor den dag kwamen. Gewicht bedroeg 250 Gr.; lengte 11 cM., breedte 7 cM., dikte 5 cM.

*Lever.* Deze vertoonde talrijke resten van adhaesies; was niet vergroot, geelbruin van kleur. De doorsnede was zeer bleek en liet een grijswitte teekening zien, waartusschen bruingele veldjes lagen, hier wat duidelijker, daar wat minder duidelijk. Macroscopisch waren geen knobbeltjes zichtbaar. Gewicht 1520 Gr.

Het *beenmerg* van het femur was rood van kleur.

De opengekapte wervels waren zeer bleek, maar lieten geen afwijkingen zien.

*Dierproef.*

Na de sectie werden 5 cavia's geënt.

Nos. 1 en 2 werden geënt met een stukje van een thoracale lymphklier en reageerden niet op een tuberculine-injectie, die haar na $3^1/_2$ maand gegeven werd.

No. 3, waarbij een stukje milt onder de buikhuid gebracht was, stierf na 3 weken met een absces in den buikwand, waarvan de uitstrijkpraeparaten zeer vele, volgens Ziehl kleurbare tuberkelbacillen bevatten. Verder werd tuberculose van alle klieren, milt en lever gevonden met talrijke verkaasde plekken.

No. 4, eveneens met een stukje milt geënt, kon door toevallige omstandigheden niet verder worden onderzocht.

No. 5, geënt met halsklier, succombeerde na 3 maanden met verkaasde inguinaal klieren beiderzijds, waarvan in de uitstrijkpraeparaten tuberkelbacillen werden gevonden. Verder vertoonden de overige klieren eveneens tuberculose, evenals lever en milt, terwijl ook in de longen tuberkels waren te zien.

Daar juist toen ter tijd uit Utrecht bericht was, dat aldaar in het pathologisch instituut door de Negri[1]) en Mieremet uit een zuiver geval van lymphogranuloom een bacil in reincultuur gekweekt was, werd ook hier op verschillende voedingsbodems geënt uit eenige klieren en uit de milt. Het resultaat hiervan was, dat vele soorten coccen en bacteriën opkwamen, waarvan sommige Gram-positief, andere Gram-negatief waren. Een der geïsoleerde staafjes vertoonde eenige overeenkomst met de in Utrecht gevondene, was Gram-positief en gesegmenteerd.

In de uitstrijkpraeparaten van klieren en milt werden geen bacillen of granula van Much gevonden; in één van de miltpraeparaten echter twee tuberkelbacillen.

1) De Negri en Mieremet. Over een micro-organisme, gekweekt in twee gevallen van niet gecompliceerd Maligne Granuloom. Verslag van de Vergadering van 28 Sept. 1912, Koninklijke Academie van Wetenschappen te Amsterdam. Blz. 361.

*Microscopisch onderzoek.*

*Lymphklieren.* Voor microscopisch onderzoek zijn genomen klieren van den hals, om de aorta, om het pancreas, en een bronchiaalklier, die alle nagenoeg hetzelfde aspect vertoonen en dus samen kunnen worden beschreven.

Nergens hebben de klieren hun oorspronkelijken bouw behouden: follikels noch trabekels zijn te herkennen. Het grondweefsel bestaat uit een bindweefselnet, waarvan de vezels meest verdikt zijn; soms is het bindweefsel in bundels gerangschikt. Celrijke gedeelten wisselen weer af met andere, waar de cellen meer op den achtergrond zijn geraakt.

De cellen bestaan uit lymphocyten en groote één- of meerkernige van de verschillende, al in vroegere gevallen beschreven typen; verder enkele leucocyten, waaronder heel weinig eosinophile. In de meer bindweefselachtige plekken liggen alleen nog weinig lymphocyten of enkele reuzencellen.

In vele vaatjes en vooral ook in den randsinus van vele klieren worden granuloomcellen gevonden; ook wordt vaak necrotische tumor in de bloedvaten aangetroffen. Vooral is dit sterk het geval met een van de pancreasklieren, waar het granuloom doorgewoekerd is tot in het buiten de klier gelegen vetweefsel. In dit loscellige weefsel liggen verscheidene venen, die opgevuld zijn met necrotisch granuloomweefsel: dit bestaat in het centrum uit nog duidelijk te herkennen reticulair gerangschikte vezeltjes, te midden waarvan slechts weinige, zwak gekleurde kernen zijn overgebleven; aan den rand liggen kernen van bindweefsel,wat leucocyten en enkele reuzencellen.

In vele van de klieren worden necrotische plekken gevonden, die zonder scherpe grens in het granuloomweefsel overgaan.

Terwijl in het algemeen de necrose bij het granuloom gekenmerkt is door een verloren gaan van de kernkleuring onder min of meer duidelijk behouden zijn van de weefselstructuur, waarin vaatjes met roode bloedlichaampjes gevuld, nog aanwezig zijn en slechts zelden donkergekleurde kernbrokjes gevonden worden, (Pl. V,) ziet men in een van de halsklieren een klein rond haardje, dat zich van het overige weefsel onderscheidt, doordat de structuur is verdwenen en

normale kernen ontbreken, terwijl een zeer groot aantal donker gekleurde kernbrokstukken in dit necrosehaardje zijn opgehoopt. (Pl. VI.). De rest van een gesloten bloedvaatje is er nog even in te herkennen. Aan een gedeelte van den omtrek liggen talrijke spoelvormige kernen; reuzencellen van het type Langhans en van het granuloomtype ontbreken. Reeds bij zwakke vergrooting onderscheidt dit necrosehaardje zich van de overige door zijn blauwige bijtint bij kleuring met haemateine-eosine. Waar we bij de tuberculeuse necrose (verkazing), een dergelijk beeld herhaaldelijk ontmoeten, hebben we ondanks 't ontbreken van Langhans' reuzencellen en epitheloide cellen, gedacht aan de mogelijkheid, of hier een tuberculeus haardje zou kunnen bestaan. De kleuring op tuberkelbacillen volgens Ziehl en Much heeft dit vermoeden bevestigd: een groot aantal bacillen zijn in dit plekje gelegen, terwijl ze in het naburige weefsel niet te vinden zijn.

De halsklier met de macroscopisch zichtbare verweeking blijkt microscopisch toch alleen granulomateus te zijn veranderd en voor een groot deel in necrotischen toestand te verkeeren. (Pl. V.). Tuberculeuse necrose noch tuberkelbacillen worden erin gevonden.

De *bronchiaalklier* toont alleen granulomateuse veranderingen. Veel tumorweefsel wordt in kleinere vaatjes en in den randsinus gezien. Onregelmatig begrensde necrotische plekken liggen midden in het celrijke weefsel. De klier is sterk gepigmenteerd.

*Milt.* Van de milt zijn ongeveer 7 stukjes onderzocht met en zonder macroscopisch zichtbare haardjes.

In alle stukjes vindt men microscopische haardjes, die in het overigens normale miltweefsel gelegen zijn. Soms vinden we in de follikels enkele groote meerkernige cellen, soms in de pulpa cellen met groote ringkernen en met kerndeelingsfiguren of een veel grooter aantal eosinophile cellen dan normaal. Hier en daar zien we in de pulpa een granuloomcel afzonderlijk, meestal echter liggen ze in groepen.

Behalve deze kleine haardjes worden in de milt grootere gevonden, welke al macroscopisch zichtbaar waren.

Deze haarden bestaan weer uit een vezelnet, waarin celrijke naast celarme gedeelten liggen. In de laatste vinden we nagenoeg alleen de kernen van de bindweefselvezels, verder enkele lymphocyten, weinig leucocyten en soms ook op de kruispunten van de vezels een reuzencel. In de celrijkere partijen liggen dezelfde cellen in grooter aantal; vooral de cellen met meer kernen of met een grootere, nagenoeg ronde kern zijn sterk vertegenwoordigd. In de granuloomhaarden zijn enkele bloedvaten overgebleven, verder is van de oorspronkelijke miltstructuur niets meer terug te vinden. In de haarden, zoowel als los in de pulpa, ligt vrij veel grofkorrelig geel- tot donkerbruin pigment, dat de ijzerreactie geeft.

Behalve deze granulomateuse afwijkingen zijn in twee stukjes nog andere abnorme plekjes waargenomen; in het eerste ligt een rond haardje, waarin reuzencellen van Langhans, veel leucocyten, wat lymphocyten en bindweefsel te zien zijn. Kleuring volgens Ziehl en Much geeft tuberkelbacillen, zoowel in de reuzencellen als daarbuiten, maar nergens in het omgevende weefsel.

In het tweede stukje ligt een plekje, waar de cellen ineengevloeid zijn tot een structuurlooze massa, de kernen brokkelig uiteengevallen zijn (karyorhexis), terwijl enkele leucocyten, bindweefselkernen en een Langhans' reuzencel erin te herkennen zijn. Dit is weer door het histologisch onderzoek voor tuberculose gehouden, 't geen overeenkomt met het onderzoek op tuberkelbacillen, die in groot aantal in dit haardje liggen.

Soms worden nog hier en daar ronde haardjes gevonden, waarbij de kernen aan den omtrek in palissadenstand zijn gerangschikt.

In een van de stukjes is een klein haemorrhagisch infarct gezien van onregelmatige begrenzing; het is niet gelukt, de afsluiting van de bijbehoorende arterie aan te toonen in seriecoupes; wel ligt in een vene, behoorend bij dit gebied, een massa granuloomweefsel.

In de granuloomhaarden wordt geen amyloid, geen necrose gevonden; evenmin tuberkelbacillen.

*Lever.* De meeste lobuli zijn gekenmerkt door een wijde vena centralis; in vele cellen in het centrum van de acini is pigment aanwezig; naar de periferie gaand, zien we de levercellen opgevuld met grootere en kleinere vetdruppels; we vinden dus teekenen van vervetting en lichte stuwing. In de lever treffen we vele microscopische granuloomhaardjes aan, die zonder scherpe grens in het naburige weefsel overgaan. Sommige bevatten nog een galgang in zich; dan is duidelijk, dat ze in het interlobulaire weefsel liggen; andere liggen intralobulair. Nu eens zijn ze rond van vorm, dan weer meer langgestrekt.

Ze bestaan uit een ophooping van lymphocyten, enkele eosinophile cellen, wat groote cellen, soms met één, nagenoeg ronde, donker gekleurde kern, soms met twee en meer kernen, en jonge bindweefselcellen. Het grondweefsel van de grootere haarden wordt soms gevormd door een vrij duidelijk reticulair gerangschikt vezelsysteem.

Nergens worden veranderingen gezien, die aan tuberculose doen denken; evenmin tuberkelbacillen of granula van Much.

*Long.* Van de long zijn onderzocht talrijke stukjes, die macroscopisch knobbeltjes bezaten, en stukjes, die geen afwijking lieten zien.

Aan de periferie van de knobbeltjes is de alveolaire structuur behouden, hier zijn de alveolen opgevuld met een vezelige, matig celrijke massa. Meer naar het centrum wordt de alveolaire structuur onduidelijk; de kernen gaan verloren onder karyorhexis. Centraal vindt men in vele haarden niets anders dan een brokkelige, door haemateïne blauw gekleurde massa zonder weefselstructuur. Heel zelden wordt er een Langhans' reuzencel in gevonden. In het centrum zijn de elastische vezels verloren gegaan; weinig fibrine is gevormd; bronchi en bloedvaten zijn mede in het proces betrokken. We hebben hier dus te maken met kleine kazige pneumonieën; echter komen ook enkele tuberkels voor.

Het onderzoek op tuberkelbacillen zoowel volgens Ziehl en Much als met de antiformine-methode valt dan ook positief uit.

Behalve deze knobbeltjes ligt hier en daar om een bronchus een haardje, dat zeer rijk is aan koolpigment en opgebouwd is uit bindweefsel, dat soms hyaline gedegenereerd is. In deze haarden worden nooit tuberkelbacillen gevonden.

In de stukjes long, die macroscopisch geen afwijkingen vertoonden, worden alleen deze laatste haardjes aangetroffen.

Nergens is in de onderzochte stukjes een granulomateuse verandering te vinden.

Gaan we dit geval nog eens na, dan hebben we hier dus weer een lymphogranuloom, dat gelocaliseerd is in klieren, milt en lever, terwijl het gepaard gaat met een tuberculeuse aandoening van klieren, milt en longen in den vorm van miliaire haardjes.

De dierproef heeft in dit geval positief resultaat gehad.

## HOOFDSTUK II.

### Overzicht van de gevallen en eenige algemeene opmerkingen.

Wanneer we nu in het kort de verschillende gevallen nog eens nagaan, dan blijkt, dat we, behalve over één klinisch waargenomen geval, waarvan we alleen de halslymphklieren anatomisch konden onderzoeken, over vier sectiegevallen beschikken. In alle gevallen werd nauwkeurig gelet op het bestaan van tuberculose.

In de vier sectiegevallen werd door middel van de dierproef naar de aan- of afwezigheid van tuberkelbacillen gezocht.

Bij het onderzoek van deze gevallen bleek, dat in twee van de vijf gevallen de weefselnieuwvorming zich macroscopisch als een gezwel gedroeg (geval III en IV); in het eerste geval groeide de weefselnieuwvorming infiltreerend in de long verder, daarbij het longweefsel vernielend; in 't tweede geval waren vena cava superior, vena anonyma sinistra, vena jugularis en vena anonyma dextra, pericard, trachea en schildklier door de weefselnieuwvorming doorgroeid. Bovendien werd in nog één geval bij microscopisch onderzoek waargenomen, dat de nieuwvorming zich niet scherp tot de klieren bepaalde, maar op de omgeving overgreep (geval V).

Dit laatste werd niet gezien in geval I (door operatie

verkregen klieren: vroeg stadium) en evenmin in geval II, waarvan echter slechts één kliercoupe was bewaard gebleven.

Amyloide degeneratie werd alleen in geval IV gevonden.

Belangrijk is het onderzoek op tuberculose. De dierproef werd alleen in de vier sectiegevallen gedaan en gaf in drie daarvan een positief resultaat. (Geval II: positieve uitslag bij 2 cavia's en 1 konijn; geval IV bij 1 cavia van de drie, die geënt waren; geval V bij 2 cavia's). In twee der sectiegevallen werden in de coupes tuberkelbacillen gevonden, (geval II: in lever en milt; geval V: in klieren, milt, longen). In geval IV, waarbij één van de drie geënte cavia's tuberculose vertoonde, (deze was geënt met halsklier; die met milt en periaortale klier waren geënt, waren negatief) is het ons, ondanks zeer veel moeite en het onderzoek van een 12-tal stukjes uit de halsklieren, niet mogen gelukken, tuberculeuse veranderingen of tuberkelbacillen te vinden.

In de andere twee gevallen (geval I en III), waarbij alleen in geval III de dierproef met negatieven uitslag werd verricht, vonden wij bij het microscopisch onderzoek geen tuberculose of tuberkelbacillen.

In de twee gevallen, waar wij tuberkelbacillen vonden, gelukte het ons ook, zij het niet altijd zonder moeite, tuberculeuse veranderingen te vinden; wij vonden *geen bacillen* in het granuloomweefsel, geen reuzencellen van Langhans' type in het granuloomweefsel: de tuberculeuse veranderingen vonden wij dus steeds te onderscheiden van de granulomateuse veranderingen.

Waar wij dus gevallen zagen met en zonder tuberculeuse veranderingen en tuberkelbacillen, waar wij in het algemeen de tuberculeuse veranderingen konden onderscheiden van de granulomateuse, daar blijkt in deze gevallen de tuberculose

het granuloom te compliceeren, terwijl andere gevallen als zuivere lymphogranulomen moeten worden opgevat.

Een voorbeeld van een zuiver granuloom zijn nog de beide volgende gevallen, die kort geleden werden onderzocht.

A. (Sectie 2029). Bij een 26-jarigen man bestond lymphklierzwelling in het bovenste gedeelte van het mediastinum, in het omentum minus, aan de porta hepatis; rechts en links langs de aorta verliepen groote klierpakketten. De milt vertoonde het typische aspect van de granuloommilt.

Na de sectie werden 5 cavia's geënt met stukjes van de milt en van lymphklieren. Deze kregen geen van alle tuberculose.

Het microscopisch onderzoek leerde, dat we hier een geval van zuiver granuloom hadden zonder tuberculeuse veranderingen en zonder tuberkelbacillen.

B. Bovendien konden we nog een geëxstirpeerde liesklier onderzoeken van een patient, die groote lymphkliertumoren had aan den hals, in den rechter oksel en de linker liesstreek.

Deze klier vertoonde het typische beeld van lymphogranuloom, zonder veranderingen van tuberculeusen aard, zonder tuberkelbacillen en zonder granula van Much in de coupes.

Een gedeelte van de klier werd voor de dierproef gebruikt; 4 cavia's werden subcutaan geënt, geen van alle vertoonde tuberculose. Van de rest van de klier werd op verschillende voedingsbodems geënt; deze bleven alle steriel.

Het onderzoek op de staafjes van Much was in onze gevallen alleen positief, wanneer ook de kleuring volgens Ziehl positief uitviel. Het is echter mogelijk, dat wij aan deze korrelrijtjes te hooge eischen hebben gesteld (vergelijk O. Meijer, die ze in 8 van 9 gevallen, en Fraenkel, die ze in 16 van 17 gevallen hebben gevonden).

Belangrijk is nu voor het beantwoorden van de vraag, welk verband er bestaat tusschen het lymphogranuloom en

de tuberculose, het resultaat van het onderzoek van een sectiegeval, waar de klinicus dacht aan lymphogranuloom, terwijl er lymphosarcoom bleek te bestaan. Bij de obductie werd n.l. reeds vermoed, dat lymphosarcoom bestond; toch werden zekerheidshalve dadelijk na de obductie drie cavia's geënt; daarvan zijn twee resp. na 6 weken en $4^1/_2$ maand gedood: beide vertoonden tuberculose. Van de derde cavia is verzuimd, den afloop te noteeren. Bij het microscopisch onderzoek van de bij de obductie verkregen organen werd naast lymphosarcoom tuberculose gevonden.

Hieronder volgt het uitvoerig verslag.

Geval van lymphosarcoom, gecompliceerd met tuberculose.

Sectie 1299.

Het geval betreft een vrouw van 47 jaar, die in Januari 1912 ging klagen over moeheid, zwaktegevoel en kortademigheid, terwijl zich aan den rechterkant van den hals een dikte ontwikkelde. In Maart werd ze opgenomen: patient maakte een zieken indruk, had rechts aan den hals talrijke gezwollen klieren, die vast van consistentie waren en niet met de huid en de omgeving vergroeid.

De larynx was iets naar links verschoven.

Over de geheele linker thoraxhelft was het percussiegeluid gedempt, onder en boven de clavicula tympanitisch. Bronchiaal ademen over de heele long. Rechts hypersonoor percussiegeluid. De demping van links zette zich voort over de mediaanlijn.

De milt was vast, vergroot, stak 3 vingers onder den ribbenboog uit; de lever was eveneens vergroot.

De temperatuur was licht intermitteerend; varieerde tusschen $36^0.5$ en $38^0$.

Het eerste bloedonderzoek deed 4.5 millioen roode en 11 600 witte bloedlichaampjes vinden. Hiervan waren 84 % N. en 10 % L.

Het volgende en laatste bloedonderzoek had tot resultaat:

3.5 millioen roode en 9500 witte bloedlichaampjes, waarvan 90 % N. en 4 % L. waren.

Op grond van de vergroote klieren, die vast en niet vergroeid waren, 't mee aangedaan zijn van milt en lever, en de verhoogde temperatuur werd de diagnose gesteld op lymphogranulomatosis, die evenwel door de sectie, die ongeveer 14 dagen na binnenkomst in het ziekenhuis plaats had, niet werd bevestigd.

Bij de obductie werden ongeveer alle bereikbare lymphklieren gezwollen gevonden: Aan den rechterkant van den hals, onder den kaakrand, onder den M. sterno-cleido-mastoideus, zoodat het thyreoid $2^1/_2$ cM. naar links was verplaatst. De halsklieren bleken met de spieren innig vergroeid te zijn. Vlak onder de huid van het jugulum lag een klein kliertje; in den linker oksel werden vrij groote klieren aangetroffen, eveneens in de linker lies. In het mesenterium, in 't ligamentum gastrico-colicum, in 't omentum minus, aan de porta hepatis, achter het sternum, in de linker 1ste en 2de intercostaalruimte, aan den hilus pulmonum, langs de aorta thoracica, langs de arteria iliaca, om de arteria renalis dextra werden vergroote klieren gevonden, die gedeeltelijk onderling vergroeid, gedeeltelijk los van elkaar waren. Achter de maag bevond zich een tumormassa, waarmee de milt, het duodenum en de achtervlakte van de maag vergroeid waren, terwijl het pancreas erin opgenomen bleek te zijn.

In de linker thoraxholte werd een pleuritis exsudativa gevonden en de pleura parietalis was verdikt en ruw.

De rechter long had een adhaesie in den top. Van longtuberculose werd niets vermeld.

De milt was vergroot, (gewicht 780 Gr ), en vergroeid met bovengenoemden tumor; onregelmatig gevlekt op de convexiteit. Op de doorsnede was een groote tumor te zien. (Voor nauwkeurige beschrijving zie later).

De lever woog 1750 Gram.

In den maagwand bevonden zich gele plekken, die zich als tumorweefsel voordeden. Waar het duodenum vergroeid

was met den tumor, was de consistentie vaster, de muscularis verdikt en de mucosa minder gemakkelijk te verschuiven.

In den wervelkolom waren geen afwijkingen te zien.

Het beenmerg van het femur was rood.

Op grond van het ingroeien in de halsspieren, maar vooral van het aspect van de milt en het voorkomen van tumor in den tractus digestivus werd de diagnose gesteld op lymphosarcoom, die ook bij microscopisch onderzoek de juiste bleek te zijn.

*Dierproef.*

Na de sectie werden stukjes van milt en klieren bij 3 cavia's geënt.

Van de eerste is verzuimd den afloop te noteeren; de tweede werd na 6 weken gedood en had tuberculose van klieren en milt; de derde werd na $4^1/_2$ maand gedood, vertoonde een groot ulcus op de entingsplaats, verkaasde lymphklieren en tuberculose van milt, lever en long.

Van dit geval waren bewaard de halsorganen, de tumor, waarin het pancreas was opgenomen, en een schijf uit de milt. (Museum: praeparaat 1753*a*).

*Macroscopisch onderzoek.*

Het *eerste praeparaat* bestaat uit tong, larynx, een deel van de trachea, schildklier en groote vaten. Aan de rechterzijde van de trachea, lateraal van de vaten, strekt zich een klierpakket uit, van de tongbasis tot de arteria anonyma. De grenzen van de verschillende klieren zijn nog goed zicht- en voelbaar; toch zijn ze hier en daar stevig aan elkaar verbonden. Ze zijn over het algemeen vrij week en laten hier en daar nog weekere plekken doorvoelen.

Op de doorsnede zijn de klieren ook als afzonderlijke knobbels te zien, die soms vrij goed, soms in het geheel niet van elkaar af te grenzen zijn. Plaatselijk in die knobbels vindt men vuilgrijze tot grauwroode, ongeveer ronde haarden, die weeker zijn en ruwer dan het overige weefsel, dat grijswit van kleur is en een gladde doorsnede vertoont. Deze haarden worden macroscopisch voor necrose gehouden.

Bij het insnijden is de vena jugularis getroffen; in de doorsnede wordt ze opengeknipt; zij vertoont op talrijke plaatsen, waar ze door het tumorweefsel verloopt, vlakke, geelwitte verhevenheden, rond of meer langgestrekt, van speldeknop-groot tot een grootte van 2 × 7 m.M. De verhevenheden zijn glad; er is geen thrombose op die plaatsen. Bij macroscopisch onderzoek is niet met zekerheid te zien, of deze knobbeltjes direct in verband staan met de gezwellen daarbuiten. Daarom wordt een speldeknop-groot knobbeltje en een gedeelte van een meer vlakke prominentie er uit genomen voor microscopisch onderzoek. De arteria carotis, opengeknipt, vertoont multipele, duidelijk gele vlekjes, die wat promineeren op de binnenvlakte van den vaatwand en veel sterker geel gekleurd zijn dan die in den venenwand (arteriosklerose). Ongeveer 2 c.M. onder de splitsing in carotis externa en interna bestaat een wat steviger verbinding met de daarvóór liggende tumormassa, die echter gemakkelijk met het mes is los te maken.

Het *tweede praeparaat* omvat het verticale en 't onderste horizontale been van het duodenum, een stukje jejunum, een deel van het pancreas en klierpakketten, die om den kop hiervan gelegen zijn.

Van het pancreas ontbreekt een stuk van het middelste gedeelte en van de cauda. In de cauda ligt de doorsnede van een knikkergrooten tumorknobbel; de vena lienalis, die op de doorsnede van het pancreas getroffen is, is door een 1—2 m.M. breeden tumormantel omgeven.

De kop van het pancreas en de klierpakketten vormen een vuistgroote massa. De klieren strekken zich uit om den ductus choledochus en liggen ook vooral om 't begin van de vertakkingen van vena en arteria mesenterica superior. Deze laatste pakketten liggen ook gedeeltelijk voor het begin van het jejunum en hebben het midden van het pancreas naar boven verplaatst en doen draaien, zoodat de vena lienalis niet meer langs den bovenrand, maar langs den achterkant van het pancreas verloopt.

Het pakket om de mesenteriaalvaten bestaat uit erwt- tot

duivenei-groote klieren, gedeeltelijk los van elkaar, gedeeltelijk vergroeid, tamelijk week, grijsgeel van kleur.

Voor de klieren in de omgeving van den ductus choledochus geldt hetzelfde; een hiervan is bijna kippenei-groot geworden.

De doorsnede is grijsgeel; in sommige klieren ziet men ondoorschijnende grijswitte plekken met oranje-gele vlekjes erin (necrose).

De vena lienalis vertoont aan haar binnenvlakte, juist waar ze samenkomt met de vena mesenterica superior een vlakke, grijswitte verhevenheid, zonder dat duidelijk oneffenheid van oppervlak of thrombose te zien is. Vermoedelijk was de tumor hier bezig den vaatwand te doorgroeien.

De ductus choledochus wordt door de grootste klier, die juist om hem heengegroeid is, wat platgedrukt; de ductus Wirsungianus wordt niet door den tumor bereikt.

Op den lateralen rand van de cauda pancreatis, dus waar het vetweefsel hoort te zijn, dat tusschen pancreas en milthilus ligt, is een stevige vlekkige geelwitte en geelgrijze weefselmassa zichtbaar, waarin de helft van een knikker-groot bijmiltje is te vinden.

Voor microscopisch onderzoek wordt een stukje uitgenomen, dat den rand van de cauda, een tumorknobbel in de cauda en een stuk van dit vetweefsel omvat.

De schijf uit de *milt* (Pl. III, fig. 2) heeft een lengte van 18 c.M., een breedte van 7 c.M., terwijl haar dikte ongeveer 4 c.M. bedraagt.

Het oppervlak is vrij gelijkmatig; hier en daar echter worden onregelmatige grauwe tot geelwitte vlakke prominenties gevonden, die vaster aanvoelen dan de omgeving. De kapsel is meest dun en glad; op enkele plaatsen is ze verdikt en vertoont ze resten van vergroeiïngen.

Op doorsnede blijkt de miltschijf over haar geheele dikte en over een lengte van 9 c.M. ingenomen te zijn door een ovalen tumor van vrij vaste consistentie, die zonder scherpe grens in het omgevende miltweefsel overgaat. Langs den tumorrand verloopt een $\pm$ $^1/_2$ c.M. lang stuk van een ongeveer

1 m.M wijde vene, die door een geelwitte tot grauwroode zwelling, breed op den wand vastzittend, glad van oppervlak, is vernauwd.

De tumor is geel tot geelwit van kleur en sluit nog enkele pulparesten in zich op; in sommige gedeelten is de kleur meer wit en doorschijnend, en het weefsel meer fibrillair en iets dieper gelegen; in andere gedeelten zijn zeer ondoorschijnende plekken waar te nemen.

Het miltweefsel, dat den tumor direct omgeeft, is dicht doorzaaid met onregelmatige, geelwitte plekjes, van speldeknoptot rijstkorrel-groot en enkele grooter. Het pulpaweefsel hiertusschen is donkerrood van kleur. De rest van het miltweefsel is wat bleeker; ook hier zijn de follikels niet zichtbaar, de trabekels duidelijk. De tumor met zijn onmiddellijke omgeving promineert iets op de doorsnede.

Deze beschrijving past ook op het andere vlak van de schijf.

Na de harding is de schijf nog eens in tweeën verdeeld. Op dit nieuwe sneevlak ziet men ongeveer hetzelfde; alleen is hier de tumor met zijn omgeving wat scherper begrensd tegenover de rest van het miltweefsel. Nu is ook duidelijk te zien, dat langs den rand van den tumor een reeks van bloedingen ligt. Ook vinden we in den tumor ondoorschijnende oranje-gele vlekken (necrose), als straks in de klieren beschreven zijn.

Bovendien ziet men aan de eene pool nog een geelwitte onregelmatige plek, $1^1/_2 \times 2$ cM. groot.

Voor microscopisch onderzoek is een stuk genomen, dat tumor en omgevend miltweefsel bevat.

*Microscopisch onderzoek.*

*Lymphklieren.* Bij microscopisch onderzoek blijkt, dat de klieren alle op dezelfde manier veranderd zijn en overal éénzelfde beeld vertoonen.

De normale bouw is verloren; trabekels en follikels zijn niet meer te herkennen. De geheele klier is veranderd in een weefsel, dat voor het grootste deel uit ronde cellen is opgebouwd, die grooter zijn dan gewone lymphocyten, en

een wat lichter gekleurde kern en een breeder randje protoplasma bezitten. Voor de rest vinden we gewone lymphocyten en cellen waarvan de kern nog kleiner is dan de lymphocytenkern; cellen met een groote bleeke kern, rond of meer ovaal, blaasjesvormig, waarbij de chromatine voornamelijk aan den rand is opgehoopt en waarin het protoplasma min of meer duidelijk kan zijn; nog andere cellen, die veelhoekig van vorm zijn en waarvan de kern lichtgekleurd en ingebocht is. Nu en dan treft men een mitose aan. Door dit rondcellige weefsel verloopen bindweefselschotten.

Letten we op het reticulum, dan blijkt al bij kleuring met haemateine-eosine, maar duidelijker volgens Maresch, dat dit soms ijler is dan normaal, soms in 't geheel niet zichtbaar.

De klierkapsel is hier en daar nog te herkennen; maar nu en dan toch zoodanig door tumor doorgroeid, dat de bindweefselbundels uit elkaar zijn gedrongen. De tumor heeft zich in het omliggende vetweefsel uitgebreid en zich ingeschoven tusschen vetcelgroepen en de afzonderlijke vetcellen. Waar dit indringen op ruimer schaal heeft plaats gehad, ziet men de afzonderlijke vetcellen geisoleerd of in groepjes in het nieuwgevormde weefsel liggen

In één van de klieren vinden we, in dit celrijke weefsel, plekjes, die een ander aspect hebben. Ze zijn rond, ovaal of meer langgestrekt van vorm, meest gelegen langs een bindweefselschot, niet scherp begrensd tegenover het tumorweefsel en opgebouwd uit een massa, waarin geen celgrenzen meer te herkennen zijn en talrijke kernbrokjes liggen. Enkele bindweefselkernen zijn gespaard en soms ziet men er een reuzencel van het type van Langhans in. Deze plekjes zijn dus zeker voor tuberculose te houden. Soms is het bindweefselschot al gedeeltelijk mede in de necrose betrokken, terwijl we aan den anderen kant den invloed van den tuberkelbacil op den tumor kunnen waarnemen: de tumorcellen, die op de grens van zoo'n haardje liggen, gaan hun grenzen verliezen, terwijl hun kernen onder teekenen van karyorhexis te gronde gaan. We kunnen hieruit dus

zien, dat de tuberkels zich in het reeds bestaande tumorweefsel uitbreiden.

Kleuren we volgens Ziehl en Much, dan worden tuberkelbacillen in groot aantal gevonden in deze haarden, terwijl ze in het overige tumorweefsel niet aantoonbaar zijn.

*Milt.* Het stukje, dat voor microscopisch onderzoek uit de milt is genomen en tumor en omgevend miltweefsel bevat, is in drieën verdeeld, zoodat het eerste stukje, dat in het midden van de schijf lag, bestaat uit tumor en miltweefsel, het tweede eveneens, terwijl het derde, dat vlak onder de kapsel lag, bijna alleen uit tumor is opgebouwd.

Beschouwen we het eerst het laatst genoemde stukje, dan zien we vlak onder de kapsel een strook weefsel liggen, die voor het grootste deel is opgebouwd uit jong bindweefsel met talrijke spoelkernen, die in verschillende richtingen verloopen, doch meest parallel aan de kapsel. In dit bindweefsel zijn een groot aantal openingen uitgespaard, die begrensd worden door cellen, waarvan de kernen dicht bij elkaar staan en duidelijk in het lumen uitpuilen. Zijn die openingen wat tangentiaal getroffen, dan kan men zien, hoe bij zoo'n kern een langgestrekt protoplasmalichaam behoort. Die openingen zijn klaarblijkelijk de wijde pulpavenen. We hebben hier dus te doen met miltweefsel, waarvan de pulpa sterk verdikt en zeer vezelrijk is geworden.

In dit verdichte weefsel ziet men de trabekels verloopen en bovendien enkele hoopjes lymphocyten, die misschien de rest van een follikel kunnen zijn, en verder zeer enkele doorsneden door arteriestukjes, waaromheen, echter niet talrijk, lymphocyten zijn opgehoopt. Hier en daar vindt men groepjes geelbruin korrelig pigment.

Op één plaats vinden we in dit gedeelte een typische tuberkel, waarin bij kleuring volgens Ziehl tuberkelbacillen blijken te liggen.

Het overige deel van de coupes wordt geheel ingenomen door tumor, in dien zin, dat tumorklompen en -strengen overal van elkaar gescheiden zijn door een zich meer rose kleurend celarmer weefsel, waarin weer bovengenoemde

openingen zijn uitgespaard en talrijke ophoopingen van geelbruin pigment gelegen zijn: dus resten van miltweefsel, dat vezelig is geworden en op sommige plaatsen zeer bloedrijk is. Verscheidene trabekel-doorsneden zijn erin getroffen.

De tumor is opgebouwd uit dezelfde soort van cellen, die ook in de klieren beschreven zijn. Er komen tevens plekjes in voor, waar men roode klompjes en balkjes ziet liggen; soms overwegen deze sterk en verdwijnen de cellen, terwijl hun kernen voor een deel karyorhexis en pyknose vertoonen: dus waarschijnlijk hebben we hier te maken met necrotische cellen. Echte tuberkels zijn in den tumor zelf in dit stukje niet te zien.

In het tweede stukje wordt alleen tumorweefsel gevonden, dat in aparte knobbels is verdeeld door bindweefselachtig veranderd miltweefsel, dat vaak hyaline degeneratie vertoont en dikwijls vrij sterk gepigmenteerd is. Midden in den tumor zien we een plekje, waar het weefsel in partiëele necrose verkeert: de celgrenzen zijn niet duidelijk meer, de kernen, op enkele spoelvormige na, verdwenen, enkele brokstukken zijn nog over, soms wordt een Langhans' cel erin gevonden. Tuberkelbacillen zijn gemakkelijk erin te vinden.

Het derde stukje, genomen uit het midden van den tumor, bestaat uit gedeelten, die uit de beschreven ronde cellen zijn opgebouwd, afgewisseld met stukken necrotisch weefsel, waarin een grof balkensysteem als rest van hyaline bindweefsel is te zien. Ook de celrijke gedeelten zelf zijn hier en daar doorvlochten met bundels hyaline bindweefsel.

Bij kleuring volgens Maresch van deze drie stukjes is een netwerk van fijne fibrillen aantoonbaar, waarvan nog resten in de necrotische gedeelten zijn overgebleven. Ook in de milt blijkt het reticulum hier en daar ijler te zijn dan normaal, soms zelfs in het geheel niet te zien; op andere plaatsen evenwel is het verdicht.

Nog verscheidene andere stukjes van de milt zijn onderzocht: in een daarvan wordt een anaemisch infarct aangetroffen; in een ander vinden we een necrotische plek midden in den tumor, die rijk is aan kleine kernresten, zoodat weer

dadelijk aan tuberculose gedacht wordt. Tuberkelbacillen worden dan ook in groot aantal hierin gevonden.

In dat gedeelte van de milt, dat macroscopisch vrij is van tumor, is 't weefsel verdicht en zeer rijk aan bindweefsel.

*Pancreas.* Bekijken we het stukje pancreas, dan blijkt, dat de grens tusschen vetweefsel, knobbel en klier niet zoo duidelijk is, als bij macroscopische beschouwing werd gedacht.

Bezien we eerst het vetweefsel, dan blijkt dit voor een groot deel veranderd in hyaline bindweefsel, waarvan de bundels in verschillende richtingen verloopen. Hiertusschen liggen groote velden, die opgebouwd zijn uit de beschreven ronde cellen, terwijl hier en daar nog groepen vetcellen zijn overgebleven. Het grondweefsel van den tumor is hyaline gedegenereerd bindweefsel.

Verschuiven we de coupe verder in de richting van het pancreas, dan ontmoeten we een gedeelte, waar het vetweefsel verdwenen is en dat alleen uit ronde cellen bestaat, gelegen in een fijnvezelig bindweefselstroma. Hier en daar treffen we te midden van dezen tumor een Langerhans' eilandje of een klierbuis aan; dit is dus klaarblijkelijk pancreasweefsel geweest, dat bijna geheel door tumor is vervangen.

De tumor gaat dan geleidelijk over in het pancreasweefsel, dat in de buurt hiervan, doch ook op grooter afstand, zijn kernkleuring heeft verloren, zooals dit zoo vaak bij het pancreas het geval is (postmortaal). Ook niet samenhangend met den grooten tumor vinden we in het pancreas nog enkele afzonderlijke knobbeltjes. Tuberculeuse veranderingen worden in deze coupes niet gevonden.

Bij microscopisch onderzoek van de *vena jugularis* in seriecoupes, zien we hoe de tumor den vaatwand van buiten naar binnen doorgroeit.

De *pleura* is veranderd in een dikke membraan, die geheel uit het rondcellige weefsel is opgebouwd.

In *maag- en duodenumwand* heeft de tumor zich uitgebreid in de submucosa en in de muscularis. Bovendien is in de coupe van het duodenum nog een tuberkel aanwezig.

We hebben hier dus te doen met een lymphosarcoom van bijna alle klieren, milt en tractus digestivus, dat gecombineerd is met tuberculose, die duidelijk te herkennen is als een afwijking, die naast de eerste bestaat, juist op dezelfde wijze, als in twee van onze gevallen van lymphogranulomatose de tuberculose werd gevonden. Evenals in dit geval de tuberculose het lymphosarcoom compliceert, zoo compliceert zij in twee van onze gevallen het lymphogranuloom en wel telkens in den vorm van kleine, dikwijls moeilijk als tuberculeus te herkennen haardjes. Door het aantoonen van zuurvaste bacillen in de coupes en door het positief uitvallen van de dierproef werd de tuberculose bewezen.

We komen op deze door ons waargenomen feiten straks bij de bespreking van de litteratuur terug; we zullen zien, dat het vinden van tuberkelbacillen zoowel in de coupes als door de dierproef, groote waarde heeft.

Uit onze gevallen blijkt allereerst, dat de klinische diagnose moeilijkheden geeft, terwijl in het algemeen het microscopisch onderzoek van een klier (herhaaldelijk ook reeds het macroscopisch onderzoek van het cadaver) gemakkelijk tot de juiste diagnose leidt.

De ziekte verloopt in de typische gevallen op de volgende wijze: Eerst treedt klierzwelling op, vaak gelocaliseerd in de halsstreek, zonder dat deze den patient eenige last veroorzaakt. Langzamerhand neemt ze in omvang toe, terwijl tegelijkertijd ook andere kliergroepen zich vergrooten. De klieren zijn in den aanvang vrij week en groot, om later vaster en kleiner te worden, ze zijn niet pijnlijk; de huid blijft over de klieren verschuifbaar, terwijl zij soms al vroeg, gaarne met elkaar en de onderlaag vergroeien.

Ondertusschen is ook de milt grooter geworden en soms ook de lever. Vaak zien we tijdens de ziekte koorts optreden, die soms zoodanig verloopt, dat perioden van hooge temperatuur afwisselen met even lange koortsvrije tijden, 't geen Ebstein er toe gebracht heeft, de ziekte te betitelen met den naam: Chronisches Rückfallfieber. Lang niet altijd evenwel is de temperatuur typisch; vaak wordt een matig hooge febris continua gevonden of wel nu en dan slechts geringe temperatuursverhooging.

Het bloed vertoont in den regel een leucocytose, die in sommige gevallen tot 50.000 gestegen is; ze berust op vermeerdering van de neutrophile polynucleaire leucocyten: deze kunnen percentgetallen van 80 en 90 bereiken.

Als minder constante verschijnselen zijn te noemen 't optreden van pruritus en een positieve diazoreactie in de urine, terwijl in tegenstelling met andere lymphklierziekten er geen haemorrhagische diathese pleegt te bestaan.

Daar nu de ziekte, zonder naar eenige therapie (Arsenicum, Röntgen), te luisteren, verder voortschrijdt, doordat steeds nieuwe kliergroepen in het proces worden betrokken, sterft de patient, meest na verloop van eenige jaren, cachektisch.

Vergelijken we nu dit verloop met de ziektegeschiedenissen van onze gevallen, dan blijkt 't volgende:

Perifere klierzwellingen zijn in alle gevallen vermeld; meest zijn de klieren vast van consistentie en los van elkaar en van de omgeving, vaak ook zijn ze onderling vergroeid en soms wel eens verweekt, zonder dat dit op tuberculose berust (geval V).

De milt is in alle gevallen mede aangedaan, behalve tot nu toe in geval I, voor zoover we dit kunnen nagaan.

In alle gevallen is koorts opgetreden; niet altijd is deze

van het intermitteerende type. Het duidelijkst vinden we dit type in geval V, vooral in het begin, waar we zes dagen na de opname de temperatuur „staffelförmig" zien stijgen en 11 dagen lang hoog zien blijven; dan volgt een daling, gevolgd door een normale temperatuur gedurende drie dagen. Hierna komt weer een stijging tot 40° en meer, welke temperatuursverhooging ongeveer 11 dagen blijft bestaan, om weer opgevolgd te worden door een daling, die evenwel niet meer het normale bereikt; nu blijft de temperatuur geregeld schommelen tusschen 37° en 39° en heeft het type van een febris remittens.

In geval IV is de temperatuur altijd een weinig verhoogd, terwijl af en toe perioden van koorts worden gezien, die echter niet op geregelde tijden optreden.

In geval I is de temperatuur ook meest iets verhoogd; nu en dan zien we ook dagen van koorts.

Evenwel is in het geval van lymphosarcoom (blz. 57) ook temperatuursverhooging waargenomen.

Het resultaat van het bloedonderzoek blijkt verre van constant te zijn: waar we in geval I een geringe neutrophile leucocytose aantreffen en in geval II op het eind van het leven een leucocytose, zonder dat we weten, of dit voornamelijk op de neutrophile leucocyten berust, vinden we daarentegen in geval V een sterke vermindering van het aantal leucocyten, zoodat we hier met leukopenie te maken hebben.

De diazoreactie is alleen in geval I vermeld en hier voortdurend negatief.

Hoewel bloedingen plegen te ontbreken, worden toch in geval II neusbloedingen vermeld.

Wat het optreden van huidaandoeningen aangaat: alleen in geval I vinden we een maculo-papuleus exantheem.

Dat de behandeling geen succes heeft, is misschien het

meest constante symptoom (geval II, IV); dit evenwel is niet te gebruiken om een juiste diagnose te stellen bij het begin van de ziekte.

De moeilijkheid van de klinische diagnose blijkt ook nog hieruit, dat geval I werd gehouden voor tuberculeuse lymphomen, terwijl het geval van lymphosarcoom als lymphogranuloom werd beschouwd.

Dit wat de moeilijkheid van de klinische diagnose aangaat. Maar de moeilijkheden liggen niet alleen daar. Uit onze gevallen blijkt vooreerst, dat de aandoening zich soms gedraagt als een kwaadaardig gezwel (geval III en IV). In de litteratuur zijn meer dergelijke gevallen beschreven.

Is dit nu dezelfde aandoening als die in de gevallen, waar 't optreden niet aggressief is? Is het lymphogranuloom een ontstekingachtige aandoening, die zich als een tumor kan gaan gedragen? Is het van het begin af aan een tumor, of is het geen van beide?

In de tweede plaats zagen wij, dat in onze gevallen herhaaldelijk tuberculose gevonden werd. Is het granuloom nu misschien toch een eigenaardige vorm van tuberculose van het lymphoide weefsel, zooals Sternberg eerst dacht?

Deze laatste overwegingen hebben ons er toe gebracht, twee vraagpunten nader te bespreken; vooreerst willen we trachten na te gaan, tot welk soort van ziekten het lymphogranuloom behoort; in de tweede plaats willen wij beproeven, of wij ook iets van het verband kunnen begrijpen, dat er klaarblijkelijk bestaat tusschen het lymphogranuloom en de tuberculose.

## HOOFDSTUK III.

### Wat is het lymphogranuloom voor een aandoening?

Met betrekking tot deze vraag blijkt uit de litteratuur, dat de meeste onderzoekers de aandoening als een chronisch ontstekingsproces beschouwen.

Sternberg,[1]) de eerste, die een duidelijke beschrijving van het histologische beeld gaf, en het lymphogranuloom als een op zich zelf staande aandoening uit de groep van de pseudoleukaemie afzonderde onder den naam: „Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukaemie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates", vroeg zich o.a. ook af, of hij misschien niet met een echt sarcoom te doen had: dergelijke groote cellen, als vroeger beschreven zijn en de necrosen kunnen immers ook bij tumoren voorkomen.

Hij kwam tot de overtuiging, dat het een ontstekingachtige aandoening en geen tumor was, voornamelijk om de volgende redenen: het behouden blijven van de kliergrenzen, de verwijding van bloed- en lymphvaten en de afwisseling van celrijke en celarme gedeelten. Hij houdt de groote cellen voor afstammelingen van de endotheliën van bloed- en lymphvaten. Hij vat de aandoening dus op als een chronisch ontstekingsproces, dat van de lymphwegen in de

---

1) Sternberg. Uber eine eigenartige Form von Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Zeitschr. für Heilkunde. Bd. 19. 1898.

klieren en van de bloedvaten in de miltpulpa zijn oorsprong neemt en bij langer bestaan aanleiding geeft tot de ontwikkeling van een granulatieweefsel, dat gekenmerkt is door een specifieken histologischen bouw. Hij gevoelde zich klaarblijkelijk sterk in deze opvatting, omdat hij meende, ook tegelijkertijd de oorzaak van deze chronische ontsteking te hebben gevonden. Hij beschouwde namelijk het proces als te zijn veroorzaakt door den tuberkelbacil, wegens den overgang van granuloomweefsel in typisch tuberculeus weefsel en wegens het voorkomen van den bacil ook in de granulomateus, niet tuberculeus veranderde gedeelten.

Gaan we zijn gevallen na, dan schijnt wel over het algemeen de grens van de klieren bewaard te zijn gebleven: alleen geval 12 lijkt op een tumor, wegens den doorbraak in het sternum en het pericard.

Reeds in 1896 had Paltauf,[1]) onder wiens leiding Sternberg zijn onderzoek verrichtte, een vrij duidelijke beschrijving van de microscopische anatomie gegeven. Hij wees er toen ook op, dat de groote cellen den indruk van tumorcellen maakten, maar wilde de aandoening toch niet tot de tumoren rekenen, omdat hij ze slechts vereenigd zag tot microscopische haardjes en ze altijd tezamen met andere celsoorten zag optreden. Hij beschouwde het als een ontstekingsproces wegens de groote polymorphie van de cellen, de bindweefselnieuwvorming en de retrograde metamorphosen. Dat dit weefsel ook in de omgeving kan indringen en zich dus als een maligne tumor kan gaan gedragen, acht hij niet voldoende voor de tumordiagnose: pas wanneer de heele nieuwvorming was opgebouwd uit die groote, prolifereerende reuzencellen, zou hij de aandoening als sarcoom willen beschouwen.

---

1) Paltauf. Lymphosarkom. Ergebn. d allg. Path. u. path. Anat. Bd. 3. 1896. S. 652.

Reed,[1]) die in 1902 een beschrijving gaf van 8 gevallen van lymphogranuloom, verklaarde zich ook voor de opvatting, dat het een ontsteking en geen tumor is, zoowel op grond van het klinisch verloop als van het anatomische beeld. De ziekte kan zoowel chronisch als acuut verloopen en gaat vaak gepaard met koortsaanvallen, 't geen ook voorkomt bij verschillende infecties. Het frequent voorkomen van de eerste localisatie in de halsklieren wijst op een infectie van uit het slijmvlies van keel- en neusholte.

Bij macroscopische beschouwing vond ze de kliergrenzen niet overschreden, hetgeen niet overeenkomt met een sarcoom. Ook de metastasen pleiten tegen een tumor; deze maken niet den indruk te zijn ontstaan door het versleept worden van tumorcellen, maar schijnen autochthoon te zijn ontstaan en kunnen zich dus voordoen, overal waar maar lymphoid weefsel aanwezig is. Om uit het microscopisch-anatomisch beeld uit te maken, of het een ontsteking, dan wel een nieuwvorming is, is nauwkeuriger bestudeeren noodig. Ze herinnert eraan, dat Ribbert bij zijn onderzoek over regeneratie en ontstekingachtige veranderingen in lymphklieren een zelfde proliferatie van endotheelcellen zag optreden als bij het granuloom bestaat; wel waren de cellen niet zoo groot als in casu het geval kan zijn; ook bleef het aantal beneden dat, wat hierbij gezien wordt. Ook Reed zelf zag bij klieren, die ontstoken waren door bekende oorzaak, ongeveer gelijke veranderingen optreden. Deze werden echter nooit in echte sarcomen opgemerkt; ook de sterke eosinophilie, die zoo gaarne in granulomen voorkomt, wordt bij sarcomen gemist.

Als oorzaak beschouwt Reed niet den tuberkelbacil;

1) Reed. On the pathological changes in Hodgkins disease with special reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins Hosp. Rep. 1902. Vol. 10 S. 133.

ze heeft 8 gevallen onderzocht, waaronder 3 sectiegevallen waren; de 5 overige betroffen geëxstirpeerde lymphklieren.

Een der sectiegevallen bleek te zijn een geval, dat met miliair tuberculose gecompliceerd was: hierbij was de dierproef dan ook positief. In 2 andere gevallen verliep de dierproef negatief, terwijl in de 5 overige gevallen geen dierproef werd verricht. Bij de 2 gevallen, die een negatieve dierproet gaven, werden bij het histologisch onderzoek ook geen tuberkels of tuberkelbacillen gevonden. Daarom houdt ze de tuberculose voor secundaire infectie.

Benda[1]) wees in de vergadering van de deutsche pathologische Gesellschaft in 1904 er op, dat in het begin de aandoening duidelijk het karakter van een ontsteking vertoont met zijn rijkdom aan polynucleaire leucocyten, waaronder soms talrijke eosinophile, lymphocyten en plasmacellen, benevens het soms voorkomen van fibrine. Later treden meer de meerkernige cellen op den voorgrond, die hij beschouwt als afstammelingen van endotheelcellen; onder deze merkte hij ook altijd cellen op van het type van Langhans. Hij vond bijna altijd knobbeltjes, die door de centrale rangschikking van de epitheloide cellen aan tuberkels deden denken. In drie van de 9 gevallen kon hij in de lever typische miliair tuberkels vinden met enkele bacillen er in. Wat het meest treft in het histologische beeld is de onregelmatige vermenging van de weefselelementen; hoogstens kan men een rangschikking in lengtestrooken onderscheiden, 't geen soms doet denken aan een sarcoom. Hiervoor kan de aandoening echter niet gehouden worden wegens de groote verscheidenheid in de celsoorten, waaruit ze is opgebouwd. De vorming van het fibrillaire bindweefsel,

1) Benda. Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste. (Diskuss.: Askanazy, Chiari, Sternberg, Aschoff). Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1904. S. 123.

die in een later stadium optreedt, beschouwt hij als een litteekenvorming, dus een soort van genezing, die echter nooit volkomen bereikt wordt: altijd blijven nog te midden van het bindweefsel lymphocyten en reuzencellen over.

Vaak zag Benda, dat de kapsel van de klieren doorgroeid en het omgevend vetweefsel geinfiltreerd werd. De nieuwvorming groeit herhaaldelijk in bloedvaten door, onder sparing van de elastica; waar zij zich in de long uitbreidt, zag hij, hoe de alveolen werden opgevuld en alleen de elastische vezels werden gespaard. [1])

Wat de aetiologie aangaat: in vele gevallen zag Benda typische tuberkels in het granuloomweefsel; in andere evenwel merkte hij geen spoor van tuberculose op en was ook de dierproef negatief. Wegens het herhaaldelijk voorkomen van de tuberculeuse afwijkingen midden in het granuloomweefsel, kan hij dit niet als een toevallige combinatie beschouwen, en ziet er wel een oorzakelijk verband in. Aan den anderen kant is het verschil in weefselbouw tusschen granuloom en tuberculose zoo groot, dat hij de twee processen toch ook niet zoo maar wil identificeeren. Voor een tuberculeuse aetiologie zou pleiten het feit, dat hij zelf in organen van cavia's, die hij met Courmont tuberkelbacillen had geinfecteerd, ongeveer soortgelijke veranderingen kon waarnemen. Ook zijn nog wel eens andere microorganismen bij lymphogranuloom gevonden en door de onderzoekers voor de oorzaak gehouden; zoo vond Roux staphylococcen, Mosler den leprabacil en Benda zelf een kleinen, zuurvasten bacil, die op den leprabacil geleek. Hij wenscht dus de aandoening op te vatten als een dicht bij een malignen tumor staand granuloom, dat niet door

---

1) Dit komt met ons geval III niet overeen.

een specifieke microbe, maar door de veranderde of verzwakte toxinen van verschillende microben wordt veroorzaakt.

In de discussie, die op deze mededeeling volgde, verklaarde Sternberg, dat hij te ver was gegaan, door de aandoening te betitelen met den naam van eigenaardige tuberculose van het lymphoide weefsel; wel blijft hij gelooven, dat er verband bestaat tusschen de beide aandoeningen.

H. Chiari, onder wiens leiding Yamasaki de straks nader te bespreken gevallen heeft bewerkt, komt tot de conclusie, dat het een eigenaardig chronisch ontstekingsproces is, waarvan de oorzaak nog niet is vastgesteld en dat soms kan overgaan in sarcoom.

Aschoff vermeldt in de discussie nog 5 gevallen, waarbij bij histologisch onderzoek geen teekenen van tuberculose werden gevonden en ook de dierproef negatief verliep. Hij drukt zich dus voorzichtig uit door te zeggen, dat, mocht het tuberculose zijn, het in elk geval niet de gewone vorm is.

De meeste latere onderzoekers, vooral die, welke als oorzaak den tuberkelbacil of de staafjes van Much aanzien, twijfelen er niet aan, of we hebben hier met een chronisch ontstekingsproces te maken: o. a. Fraenkel,[1]) die de aandoening houdt voor een ontstekingsproces, op infectieusen bodem berustend, dat zich vooral localiseert in het lymphoideweefsel en groote gezwellen kan vormen, doch met een echten tumor niets te maken heeft. De haarden in andere organen aangetroffen, zijn geen metastasen van uit den oorspronkelijken haard, maar ter plaatse ontstaan.

Oppenheim,[2]) die een geval beschreef, waarbij milt,

---

1) Fraenkel. Uber die sogenannte Hodgkinsche Krankheit. Deutsche med. Wochenschrift 1912, 4 April.

2) Oppenheim. Anaemia splenica und infectiöses Granulom. Virch. Arch. Bd. 204.

portale klieren en lever waren aangedaan, voerde als argument voor ontsteking aan het feit, dat de haarden in de lever onderling zoo sterk in bouw verschilden: nu eens overwogen lymphocyten, dan weer plasmacellen en groote cellen; en ook dat het omgevend leverweefsel niet opgelost was door fermenten, door den tumor afgescheiden. Hij vond ook de levercapillairen opgevuld met de groote cellen. Deze beschouwt hij niet als endotheel- of reticulumcellen, omdat ze nooit deel uitmaken van een vaatwand, geen integreerend bestanddeel van het reticulum vormen, geen phagocytose en geen mitosen vertoonen en overgangsvormen tot endotheelcellen ontbreken. Hij houdt ze voor jonge vormen van bloedcellen. Het geheel vat hij op als een chronisch ontstekingachtig granulatieweefsel, dat als een tumor kan optreden.

Ook de Josselin de Jong[1]) en Kurt Ziegler[2]) zijn beiden van meening, dat het ontstekingsweefsel is: de eerste zegt, niettegenstaande hij in een geval, waar het granuloom zich als maligne tumor gedroeg, herhaaldelijk partijen beschreef, die hem aan fibrosarcoom deden denken, toch in zijn résumé: het is duidelijk, dat dit proces een ontstekingsproces is en dat het weefsel, waaruit de tumoren zijn opgebouwd, als een granulatieweefsel is te beschouwen (blz. 22). Later (blz. 70) zegt hij: het granuloom is een chronisch ontstekingsproces, dat het karakter van een maligne nieuwvorming kan aannemen.

Kurt Ziegler merkt op: Terwijl vroeger de meeste schrijvers geneigd waren, de ziekte van Hodgkin bij de „geschwulstartigen Prozessen" te rekenen, is het tegen-

---

1) de Josselin de Jong. Bijdrage tot de kennis van de pseudoleukaemie. Geneesk. Bladen. Reeks 14. I/II.

2) Kurt Ziegler. Die Hodgkinsche Krankheit.

woordig niet meer te betwijfelen, dat wij met een „entzündlich-granulomatöse" ziekte van het lymphoide weefsel te doen hebben (blz 3). Het behoort niet bij de tumoren: „maszgebend für den Geschwulstcharakter wäre der homologe, bleibende Charakter der unreifen Gewebswucherung (Borst). Davon ist aber gerade in den betreffenden Fällen keine Rede, vielmehr handelt es sich, wie eben bei entzündlichem Keimgewebe, nur um Durchgangsbildungen, die schliesslich in Bildung derben Bindegewebes ihren Abschluss finden. (blz 172).

Het is de vraag of het ontstekingachtig karakter der aandoening door de schrijvers wel altijd scherp genoeg wordt aangetoond; men leest telkens: de ontstekingachtige aard „is niet meer te betwijfelen" of „is duidelijk" of „het is een chronisch ontstekingsproces" of „het heeft met een echten tumor niets te maken," terwijl men eigenlijk mocht verlangen, dat de overeenstemming met andere chronische ontstekingen duidelijk in woorden en afbeeldingen werd gedemonstreerd.

Ondertusschen verschenen verschillende beschrijvingen van gevallen, die in hun gedrag zoo zeer op een tumor geleken, dat men zich afvroeg, of het toch niet een sarcoom zou zijn.

Zoo vermeldde Yamasaki[1]) in 1904 twee gevallen: bij het eerste werd bij de sectie een mediastinaaltumor gevonden in den vorm van den thymus, die zich had uitgebreid in de rechter long en doorgegroeid was in het pericard en door den wand van de vena anonyma sinistra en de vena cava superior. De milt was niet vergroot; de halsklieren, die sterk vergroot waren, vertoonden verkazing en verweeking,

1) Yamasaki. Zur Kenntnis der Hodgkinschen Krankheit und ihres Uberganges in Sarkom. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd 25, 1904.

evenals de longtumor. De diagnose werd gesteld op sarcoma mediastini. Bij microscopisch onderzoek bleek het een geval van zuiver granuloom te zijn, zonder tuberculeuse veranderingen, waarbij ook de dierproef negatief was.

Het tweede geval maakte klinisch den indruk van een lymphosarcoma colli: de klieren waren vergroeid, onderling en met de huid, die zelfs hier en daar ulceraties vertoonde. Bij de sectie bleken de halskliertumoren ook in de spieren door te dringen. Het microscopisch onderzoek deed weer typisch granuloomweefsel vinden, waarin nergens tuberculeuse veranderingen en tuberkelbacillen werden gevonden. Yamasaki liet aan de beschrijving van deze 2 gevallen die van 5 andere voorafgaan. In deze 5 eerste gevallen beschouwde hij het granuloom als een ontsteking, waarvan de oorzaak nog in het duister ligt; de beide laatste gevallen beschouwt hij als granuloom, dat in sarcoom is overgegaan. Hij meende ook op te merken, dat hierbij een grooter celrijkdom optrad, zoodat ook het histologische beeld meer aan sarcoom deed denken.

Met deze opvatting kon Dietrich[1]) zich niet vereenigen, die niet begreep, hoe men, zonder dat het weefselkarakter veranderde, behalve de iets grooter celrijkdom, een aandoening, die eerst granuloom was, later sarcoom kon gaan noemen, alleen omdat ze aggressief werd. Hij kon zich dit alleen voorstellen, als ook het histologische beeld verandert. Hij wenscht dus de aandoening al dadelijk als sarcoom te beschouwen op grond van 4 gevallen, waarvan 2 zich macroscopisch als tumor gedroegen. Hij vond hierbij n.l. in het eene geval een mediastinaaltumor, die overging op de pleura en de binnenvlakte van den thoraxwand; en in

1) Dietrich. Uber granulomartiges Sarkom der Lymphdrüsen. Deutsche med. Wochenschr. 1908, No. 27.

het andere geval een tumor aan den hals, die vergroeid was met het litteeken van een vroegere exstirpatiewond, benevens klieren in het mediastinum, die zich op de pleura costalis hadden uitgebreid en in het pericard en de long waren doorgebroken.

Aangezien de beide andere gevallen microscopisch hetzelfde beeld vertoonden, met name ook doorgegroeid bleken te zijn in kleine venen, rekende hij deze ook tot de tumoren. (Hier zij even opgemerkt, dat zijn gevallen vrij waren van tuberculose). Hij wilde de aandoening betitelen met den naam: „granulomartige Form der Lymphdrüsensarkome," waarop Pappenheim aanmerking maakte en er op wees, dat de naam: „lymphosarkomartige Form der Lymphogranulomatosis" meer zou passen.

Later heeft Dietrich[1]) zijn opinie gewijzigd en hij houdt nu de aandoening voor een ontstekingsproces.

In de bovengenoemde 4 gevallen en in 2 andere heeft hij de staafjes van Much kunnen aantoonen; toch durft hij nog niet als oorzaak een buitengewonen vorm van tuberculose aannemen, omdat al zijn entingen negatief uitvielen.

In 1911 verscheen een mededeeling van O. M. Chiari[2]) van een geval, waarbij een groote mediastinaaltumor werd gevonden, die, de bovenkwab van de rechter long binnengegroeid, tot in het slijmvlies van den bronchus was doorgedrongen; ook op het pericard had hij zich uitgebreid. Het microscopische beeld beantwoordde aan dat van een granuloom. Dit geval leek dus op een sarcoom; toch wilde hij het niet als zoodanig beschouwen, omdat overal de microscopische bouw van het granuloomweefsel duidelijk

---

1) Dietrich. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1912, S. 85

2) O. M. Chiari. Uber einen Fall von Hodgkinscher Krankheit unter dem Bilde eines Lymphosarkoms. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 22. No. 1. 1911.

herkenbaar bleef. Hij sprak dan ook van „Hodgkinsche Krankheit unter dem Bilde eines Lymphosarkoms.".

In het jaar 1912 maakten von Müllern en Groszmann[1]) melding van twee belangrijke gevallen. Bij het eerste bestond zwelling van bijna alle lymphklieren, lever en milt; dan een tumor aan den linker sternaalrand, die de intercostaalspieren infiltreerde en met den achterkant van het sternum was vergroeid; verder een tumormassa ter hoogte van de laatste hals- en eerste borstwervels, die, de wervels verwoestend, zich op de dura had voortgezet onder compressie van het ruggemerg en in den oesophagus was doorgegroeid. Microscopisch bleek de tumor te bestaan uit granuloomweefsel, dat zich evenwel onderscheidde door een buitengewonen rijkdom aan spoelcellen, die vaak aan den omtrek van de afzonderlijke knobbels lagen, terwijl het centrum typisch granuloomweefsel vertoonde. Een rangschikking in lengtestrooken was hier ook eenigszins waar te nemen. Het deed dus denken aan een granuloom, dat overging in sarcoom èn door den overgang op de omgeving èn door de verandering van het histologische beeld. (We willen vast vermelden, dat bovendien tuberculose bestond van klieren, milt en lever).

Het tweede geval is nog belangrijker. Hier werd gevonden, behalve zwelling van halsklieren, lever en milt, een mediastinaaltumor, die opgebouwd was uit onderling vergroeide lymphklieren, waarvan enkele toch nog als klieren te herkennen waren. De tumor schoof zich in tusschen de rechter longkwabben en liep retroperitoneaal door tot in de nierstreek. Bij microscopisch onderzoek bleken deze tumor en ook de miltknobbels te bestaan voornamelijk uit kleine en middel-

1) Von Müllern und Groszmann. Zur Kenntnis der Primärerkrankungen der hämatopoetischen Organe. Ziegl. Beitr. 1912. Bd. 52.

groote lymphocyten, die de grenzen van de klieren overschreden en ook het naburige weefsel infiltreerden; verder uit grootere cellen met één of meer kernen, enkele spoelvormige cellen en weinig eosinophile leucocyten. Op andere plaatsen trad de lymphocyteninfiltratie op den achtergrond en leek het histologische beeld meer op echt granuloomweefsel. Geen veranderingen van tuberculeusen aard werden opgemerkt. De onderzoekers zijn van meening, dat dit oorspronkelijk een granuloom was, waaruit door woekering van de lymphocytaire elementen een lymphosarcoom is ontstaan. Zij meenen dus, dat zich door woekering van de bindweefselelementen uit granuloom een sarcoom (1e geval), door woekering van de lymphocyten een lymphosarcoom kan ontwikkelen (2e geval).

O. Meyer[1]) geeft een beschrijving van 9 gevallen van granuloom, die hij in 3 groepen indeelt: de 1e groep omvat typische gevallen, d.z. zulke, die naast algemeene lymphklierzwelling de karakteristieke porphyrmilt vertoonen; de 2e groep bestaat uit gevallen, die macroscopisch zich als sarcoom gedragen, terwijl het histologisch onderzoek ze als typische granulomen doet herkennen; in de 3e groep plaatst hij gevallen, die zonder macroscopisch het typische beeld voor granuloom te vertoonen, ook histologisch zich niet typisch gedragen, doch naast granulomateuse veranderingen ook op sarcoom lijkende beelden vertoonen.

Geval 1, dat tot de eerste groep behoort, vertoont ook eigenschappen, die het in groep 2 zouden kunnen doen plaatsen; er bestaat n.l. een tumor, die zich uitbreidt tot in den ductus choledochus en het pancreas.

Tot groep 2 behooren geval 4 en 5; geval 4 komt overeen

---

1) O. Meyer. Beiträge zur Klinik, Pathogenese und path. Anatomie des malignen Granuloms. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 8. H. 3.

met geval 1, doordat ook hier een tumor wordt gevonden aan den leverhilus, die overgaat op den kop van het pancreas. Dit geval is bovendien merkwaardig, omdat het granuloom beperkt bleef tot de streek van den leverhilus. Geval 5 deed macroscopisch denken aan een lymphosarcoom van het mediastinum met doorbraak in het pericard en metastasen in long en halsklieren en vorming van groote knobbels in lever en milt. Toch bleek het bij histologisch onderzoek granuloom te zijn, waarin in de kliercoupes ook enkele Langhans' cellen voorkwamen.

De volgende 4 gevallen behooren tot de 3e groep: geval 6, waarbij een mediastinaal tumor werd gevonden, die vergroeid was met het sternum en met de linker tweede rib, metastasen had gevormd op pleura, peritoneum, in milt en bijna alle klieren, zoodat de diagnose werd gesteld op lymphosarcoom; bij microscopisch onderzoek evenwel bleek het een granuloom te zijn. In geval 7 bestonden tumoren op de pleura en 't peritoneum, lymphkliertumoren aan den hals, den hilus pulmonum, den hilus hepatis en achter het pancreas, benevens metastasen in milt en beenmerg. Geval 8 betrof een patiente, bij wie eenige okselklieren geëxstirpeerd werden, waarvan de diagnose gesteld werd op rondcellensarcoom met reuzencellen en reuzenkernen. Een paar maanden later begon patiente te klagen, dat ze geregeld één- of tweemaal per dag „Schüttelfröste" kreeg. Bij het onderzoek werd een vergroote lever gevonden, terwijl het bloed een matige leucocytose vertoonde. De diagnose werd op kryptogenetische septicopyaemie gesteld en besloten werd tot laparotomie. Daar hierbij alleen een groote lever en een groote milt werd gevonden, werd van verder ingrijpen afgezien. Een half jaar later volgde de exitus. (De beschrijving van het klinisch verloop is ons niet geheel

duidelijk geworden). Daar de sectie door het litteeken van de laparotomiewond moest geschieden, werden alleen de lever en de klieren rondom het pancreas onderzocht.

De lever vertoonde microscopisch granuloomhaarden, en aan de periferie hiervan soms typische tuberkels met Langhans' cellen. De klieren deden in hun microscopischen bouw sterk aan sarcoom denken. In de coupes van klieren en lever werden tuberkelbacillen gevonden, die zoowel in de sarcoomachtige granulomateuse gedeelten als in de tuberculeuse gedeelten lagen.

Geval 9 betrof geëxstirpeerde halsklieren, die microscopisch deels uit typisch granuloomweefsel waren opgebouwd, deels uit meer sarcoomachtige partijen bleken te bestaan. Ook enkele Langhans' cellen werden erin gevonden, evenwel geen typische tuberkels.

In zijn bespreking gaat Meyer in op de kwestie: tumor of ontsteking; hij merkt op, dat de groote rijkdom aan verschillende celsoorten, de necrosen en de sterk op den voorgrond tredende neiging tot vorming van hyaline bindweefsel strijdt met de opvatting, dat het proces een nieuwvorming zou zijn, waarbij meer één type van celvorm hoort voor te komen. Ook het zoo veelvuldig optreden van eosinophile leucocyten pleit meer voor een ontstekingsproces.

Hij gaat verder na, of er verschil in microscopischen bouw bestaat, naarmate de gevallen zich macroscopisch als tumor gedragen of niet. Geval 1, 4 en 5 maken macroscopisch den indruk van een tumor; bij het histologisch onderzoek vertoonen juist geval 1 en 5 den typischen granuloombouw; geval 4 vertoont, waar de tumor het pancreas doorgroeit, wel vele, op fibroblasten lijkende cellen, maar deze zijn toch niet zoo talrijk, dat men de diagnose sarcoom er op zou kunnen stellen; ook worden ze telkens door typisch

granuloomweefsel onderbroken. Geval 6, 7 en 8 doen juist macroscopisch niet aan een tumor denken; doch microscopisch vertoonen ze zulk een rijkdom aan cellen en zulk een polymorphie van cellen en kernen, dat men de diagnose granuloom niet zonder bedenken zou kunnen stellen, als niet op andere plaatsen het typische beeld van het granuloom duidelijk was. Hieruit blijkt dus, dat de maligne infiltratieve groei niet afhangt van een bepaalde structuur van de tumoren.

Terwijl dus al deze onderzoekers de aandoening als een ontstekingsproces beschouwen, dat volgens sommigen wel eens in sarcoom of zelfs in lymphosarcoom zou kunnen overgaan, rekent Tsunoda[1]) het tot de aleukaemische maligne lymphomen. Zijn geval betrof een 42-jarigen man, bij wien naast algemeene lymphklierzwelling tumoren in lever, milt en beenmerg werden gevonden, zonder afwijkingen van tuberculeusen aard. Bij microscopisch onderzoek bleek het een geval van lymphogranuloom te zijn. Hij beschouwt de groote cellen, evenals Oppenheim, als afstammelingen van de bloedcellen, lymphogoniën, die gewoekerd zijn. De tumor breekt door de klierkapsels heen en groeit infiltreerend in het omliggende weefsel, terwijl bovendien bloed- en lymphvatwanden worden doorgroeid. Meermalen zijn kleinere capillairen geheel door tumorcellen opgevuld. Hij houdt de knobbels, die in milt, long en lever optreden, niet voor autochthoon ontstaan, maar voor echte metastasen, ten gevolge van het versleept worden van tumorcellen. De aandoening kan gepaard gaan met tuberculose, maar is geen tuberculose. Wordt na overenting van weefselstukjes het proefdier ziek, dan krijgt het tuberculose en geen

1) Tsunoda. Uber einen Fall von aleukämischem malignem Lymphom mit besonderen Leberveränderungen. Virch. Arch. Bd. 204.

lymphogranuloom. Nog nooit is met positief resultaat het menschelijk gezwel overgebracht op een proefdier, en een cavia, geënt met verzwakt typus humanus van den tuberkelbacil, vertoont toch altijd tuberculose en geen granuloom.[1])

Orth,[2]) in wiens laboratorium Tsunoda zijn geval bewerkte, liet zich in 1912 in de Charité Annalen als volgt over het lymphogranuloom uit:

Zu einer Trennung der nicht mit Leukämie einhergehenden progressiven Erkrankungen der hämatopoetischen Organe in bestimmte Untergruppen habe ich noch nicht vornehmen lassen, weil ich die Zeit dafür noch nicht gekommen erachte, insbesondere mich mit der Abtrennung eines Lymphogranuloms noch nicht befreunden kann; ich habe also alle diese Erkrankungen unter der Bezeichnung malignes aleukämisches Lymphom zusammengefasst.[3])

Nadat we hier de meening van verscheidene onderzoekers

---

1) Hij wenscht dan ook, evenals de meeste onderzoekers, weinig waarde te hechten aan een mededeeling van Lichtenstein, 4) die van een geval van lymphogranuloom, dat met tuberculose gepaard ging, stukjes van de milt bij cavia's entte; de cavia's stierven onder vermagering na ongeveer 90 dagen; bij de sectie vond hij in klieren en milt granuloomweefsel en tuberkels. Bovendien entte Lichtenstein tezamen met Kling 45 cavia's deels subcutaan, deels intraperitoneaal, met den humanen tuberkelbacil; zij vonden bij 14 proefdieren (juist de langzaam verloopende gevallen) naast typisch tuberculeuse veranderingen ook typisch granulomateuse afwijkingen. Dus kan volgens hen het eigenaardige granuloomweefsel bij cavia's door verzwakte humane tuberkelbacillen worden te voorschijn geroepen.

Deze proefnemingen moeten nog door anderen bevestigd worden.

2) Orth. Bericht über das Leichenhaus des Charité Krankenhauses für das Jahr 1911. Charité Annalen 1912. Bd. 36.

3) Orth wijst nl. in zijn pathologisch-anatomische Diagnostik 1909 blz 687 op een groep van lymphklieraandoeningen, die zich kenmerken door soms zeer sterke zwelling en doordat ze in hun microscopischen bouw het karakter van lymphklierweefsel behouden Hij noemt ze lymphomen en merkt op, dat ze misschien tot de infectieuse granulomen moeten gerekend worden. Er bestaan goedaardige lymphomen, waarbij de kliergrenzen niet worden overschreden, en kwaadaardige, die op de omgeving overgaan en metastasen maken Naarmate meer het celrijke lymphoide of het reticulaire weefsel op den voorgrond treedt, ontstaan de weeke of de vaste lymphomen. Hoewel er overgangsvormen bestaan, onderscheidt men voorlooplg toch leukaemische en aleukaemische maligne lymphomen. Nog een ziekte onder den naam van lymphosarcoom af te splitsen, acht hij anatomisch niet gerechtvaardigd. In de maligne lymphomen komen cellen voor, die door hun grootte en hun blaasjesvormige kern op sarcoomcellen gelijken; hij houdt deze evenwel voor lymphogoniën.

4) A. Lichtenstein. Pseudoleukämie und Tuberkulose. Virch. Arch. Bd. 202.

hebben meegedeeld, zullen we nu, aan de hand van onze eigen gevallen, nagaan, tot welke opvatting wij zelf komen.

In geval I, dat een begingeval is, vinden we nergens doorgroeiing van de kapsel en uitbreiding in het omgevende weefsel. In de kleinste klieren, dus waar men het begin van de aandoening mag vermoeden, ziet men grootere cellen optreden, die misschien gewoekerde reticulumcellen zijn en verder een infiltratie van het klierweefsel met voornamelijk eosinophile leucocyten. In de grootere klieren krijgen de groote cellen de overhand, maar toch worden hiernaast nog leucocyten en lymphocyten waargenomen; bovendien is er nieuw bindweefsel gevormd, dat hier en daar hyaline degeneratie vertoont.

In geval II beschikten we slechts over één lymphkliercoupe.

Geval III en IV doen reeds macroscopisch aan een maligne nieuwvorming denken: geval III, waar gedeelten van de longen waren verwoest, en geval IV, waar de tumor de vena anonyma was binnengegroeid en ook in de tracheawand was doorgedrongen. Bij microscopisch onderzoek waren deze gevallen dadelijk als typisch granuloom te herkennen: wel was hier en daar de celrijkdom misschien grooter, dan men gewoonlijk ziet; een duidelijk verschil in celvormen was evenwel niet te ontdekken. Herhaaldelijk bleek bij microscopisch onderzoek het granuloomweefsel ook in de bloedvaten doorgedrongen.

Geval V vertoonde macroscopisch geen overschrijden van de kliergrenzen: toch bleek bij microscopisch onderzoek, dat het nieuwgevormde weefsel ook hier de kapsel der lymphklieren had doorgroeid en zich in het omgevende weefsel had uitgebreid, terwijl het ook telkens in bloed- en lymphvaten werd aangetroffen.

De gevallen III, IV en V hebben dus, zoowel door hun macroscopisch als microscopisch aspect (het binnengroeien van bloed- en lymphvaten), kenteekenen van een maligne nieuwvorming. Verschil in histologischen bouw in gevallen, die zich macroscopisch als tumor gedragen en in die, welke dit niet doen, is niet te constateeren.

Voor de opvatting, dat we in het lymphogranuloom een ontsteking moeten zien, pleit het klinisch verloop, dat vaak met koorts gepaard gaat; het bloedbeeld, dat in de typische gevallen een polynucleaire leucocytose vertoont; het multipel optreden van de gezwellen en de acute ontstekingsverschijnselen, die zich gedurende het verloop aan de tumoren kunnen voordoen en zouden kunnen wijzen op een exacerbatie van het proces. (gev. I blz. 5). Verder enkele bijzonderheden in het histologische beeld van de tumoren: de rijkdom aan leucocyten, waaronder vooral eosinophile op den voorgrond treden; het vrij veelvuldig, doch niet in groot aantal voorkomen van plasmacellen; de neiging tot vorming van bindweefsel; het feit, dat er gevallen worden aangetroffen, waarbij geen aggressieve groei optreedt (geval van Sternberg, ons geval I) en ten slotte de soms voorkomende amyloide degeneratie van de verschillende organen, die toch voornamelijk bij chronische ontstekingen wordt gevonden.

Geen van de genoemde verschijnselen *bewijst* echter den ontstekingachtigen aard van de besproken aandoening: immers menigmaal kan men in het verloop van carcinoomgevallen koorts zien optreden, die soms zelfs hetzelfde intermitteerende karakter vertoont als die bij het granuloom [1])

1) Het blijkt moeilijk te vallen, deze algemeen bekende klinische waarneming door concrete voorbeelden uit de litteratuur toe te lichten. Men zie b.v. Tanja.[2])

2) Tanja. Over koorts bij lijders aan carcinoma ventriculi. Ned. Tijdschr. v. Geneesk 1895. Deel I, No 6.

Ook in het verloop van het *lymphosarcoom* wordt koorts herhaaldelijk beschreven (Naegeli blz. 188); ook bij ons geval van lymphosarcoom zagen we haar optreden.

Verder zijn ook de microscopisch-anatomische bijzonderheden wel overeen te brengen met de opvatting, dat het proces van tumorachtigen aard is: bij een scirrhus bijvoorbeeld vinden we den omtrek van den tumor rijk aan cellen, terwijl in het centrum de bindweefselnieuwvorming en het verdwijnen van de tumorcellen plaats vindt. Aan den rand van het celrijke gedeelte kan men herhaaldelijk een lymphocyteninfiltraat vinden, waaronder ook plasmacellen kunnen voorkomen. Ook leucocyten kunnen van deze infiltratie deel uitmaken, ook eosinophile, zooals blijkt uit een onderzoek van Fischer,[1]) die in 52 gevallen van verschillende soorten carcinoom van verschillende organen een duidelijke eosinophilie zag, voornamelijk om den tumor heen.

Voor de tumordiagnose pleit ook het voorkomen van de boven beschreven celvormen en de herhaaldelijk gevonden infiltreerende groei. De meerkernige cellen en de reuzencellen met hun multipele, grillig gevormde kernen, kan men zonder veel moeite ook bij echte tumoren vinden; o.a. in gliomen van het centrale zenuwstelsel en in reuzencellensarcomen van het beenstelsel ziet men herhaaldelijk cellen met ringkernen of groote hoefijzervormige kern. Bij chronische ontstekingen evenwel kennen we ze niet of nauwelijks.

Zooals we gezien hebben, zijn er onder onze eigen gevallen twee en in de litteratuur verscheidene, die macroscopisch dadelijk den indruk van een maligne nieuwvorming maken; verder zijn er gevallen, die macroscopisch geen

---

1) W. Fischer. Uber die lokale Anhäufung eosinophil-gekörnter Leukocyten in den Geweben, besonders beim Krebs. Ziegl. Beitr. 1912. Bd. 55. H. 1.

infiltreerenden groei vertoonen, doch microscopisch wel degelijk teekenen van maligniteit bezitten, doordat de kliergrenzen niet gerespecteerd zijn of doordat het granuloomweefsel ook tot in de bloedvaten doorgroeit. Al deze gevallen echter onderscheiden zich in microscopischen bouw *niet* van elkaar, alleen is misschien daar, waar de tumor infiltreerend groeit, iets van een grooteren celrijkdom te bemerken. Blijkens het microscopisch onderzoek heeft men dus steeds, of infiltreerende groei bestaat of niet, met éénzelfde typische aandoening te doen; het lijkt ons dus af te keuren, het granuloom nu eens als een ontsteking, dan weer als een tumor te beschouwen (zoogen. overgang in sarcoom).

De amyloide degeneratie kan men ook niet aanvoeren als een *bewijs* dat men hier met een ontstekingsproces te maken heeft. Herhaaldelijk gaat het granuloom gepaard met amyloid, ook zonder dat de amyloidosis verklaard zou kunnen worden door de het granuloom begeleidende tuberculose. Dat bewijst bijv. een nog niet genoemd geval van Paltauf,[1]) die bij een locaal granuloom van de halsklieren amyloide degeneratie aantrof in darm, milt, lever, nieren, bijnieren en ook in de klieren zelf. In de longen vond hij kleine tuberculeus pneumonische haardjes. Daar nu de amyloide degeneratie niet aan deze geringe tuberculeuse veranderingen kan worden toegeschreven, beschouwt hij het granuloom zelf als oorzaak. Ook in ons geval IV, waar ondanks uitgebreid microscopisch onderzoek geen tuberculose in de verschillende coupes werd gevonden, kan de tuberculose dus zeker niet als oorzaak voor het amyloid worden aangevoerd. Het amyloid moet dus wel in verband staan met het lymphogranuloom.

---

1) Paltauf. Lokales Lymphogranulom mit Amyloidose. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1912. S. 59.

Echter, zooals uit onderzoekingen van Lubarsch[1]) is gebleken, kan zich ook amyloidose ontwikkelen bij muizen, die lijden aan carcinoom of sarcoom; waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt niet zoo zeer door bacterieele vergiften, dan wel door een sterk kernverval. Ook bij den mensch komt het wel bij carcinoom, hypernephroom, bij leukaemie voor (Ribbert[2]). Lubarsch heeft nagegaan bij welke afwijkingen hij amyloidose aantrof; onder 118 gevallen vond hij het 78 keer bij tuberculose (d.i. 67%); bij ettering in 14,3%, bij chronische nierontsteking in 5%, bij darmaandoeningen in 3—4%, bij tertiaire lues in 1,7%, maar toch ook bij kwaadaardige gezwellen in 6—8%. De aanwezigheid van amyloid *bewijst* dus niet, dat we met een ontstekingsproces te doen hebben, daar het amyloid ook bij maligne tumoren gezien wordt. Het pleit er echter wel voor.

Uit deze beschouwing volgt, dat er argumenten zijn, die pleiten voor de opvatting ontsteking, maar evenzeer argumenten, die de tumordiagnose steunen. We hebben opgemerkt, dat het microscopisch beeld steeds hetzelfde is, 't zij er infiltreerende groei bestaat, 't zij dit niet het geval is. We hebben dus in het granuloom een typische aandoening te zien, die overeenkomst vertoont met ontstekingen, maar ook met kwaadaardige gezwellen. Er bestaan nu eenige andere ziekten, die eveneens eigenschappen van ontstekingen en van gezwellen in zich vereenigen en wel als een afzonderlijke groep, als „Vegetationsstörungen" (Kundrat)[3]) worden beschouwd; een groep, waarvan Orth schrijft, dat zij misschien een infectieuse oorzaak hebben. (Zie noot blz. 86).

1) Lubarsch. Uber spontane Amyloiderkrankung bei Krebs- und Sarkomkranken weiszen Mäusen. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1910. Bd. 21. No. 3.
2) Ribbert. Lehrbuch der allg. Path. u. path Anat. 3e Auflage S. 118.
3) Kundrat. Uber Lymphosarkomatosis. Wien. Klin. Wochenschr. 1893. S. 311.

Van deze groep, waartoe de leukaemie, de pseudoleukaemie, het lymphosarcoom behoort, is in de laatste jaren de aandoening, die ons bezighoudt, afgesplitst en als een echt ontstekingachtige aandoening afgezonderd, onzes inziens ten onrechte.

Wij meenen, dat nog steeds het lymphogranuloom bij de genoemde aandoeningen behoort. De overeenkomst van het lymphogranuloom met leukaemie, pseudoleukaemie en lymphosarcoom, is inderdaad zeer groot: bij alle het kwaadaardig verloop, de plaatselijk infiltreerende groei, de zoogenaamde primaire multipliciteit, de metastaseering, het samengaan met tuberculose. Zelfs kunnen we wijzen op het bestaan van overgangen van granuloom in een van de andere genoemde ziekten.

Op enkele van deze punten van overeenkomst zullen wij nader ingaan:

bij het microscopisch onderzoek van leukaemische en aleukaemische lymphomen, die macroscopisch niet den indruk van een maligne nieuwvorming maken, vindt men volgens Kaufmann[1]) in den regel de kapsel toch geinfiltreerd. Ook zijn er in de litteratuur verscheidene gevallen van leukaemie vermeld, waarbij macroscopisch dadelijk aan een tumor werd gedacht (gevallen van Sternberg,[2]) Graetz,[3]) Naegeli,[4])) doordat de nieuwvorming de aangrenzende organen had geinfiltreerd. Naegeli zegt t. a. p. blz. 39: Hoe nauwkeuriger en uitvoeriger deze onderzoekingen (lymphatische leukaemie) worden uitgevoerd, des te meer overtuigt men zich van de onjuistheid van de vroegere opvatting, dat men met eenvoudige hyperplasie

1) Kaufmann. Lehrbuch der speziellen path. Anat. 1909. S. 157.
2) Sternberg. Uber lymphatische Leukämie. Zeitschr. f. Heilk. 1904.
3) Graetz. Uber lymphatische Leukämie. Ziegl. Beitr. 1910. Bd. 49.
4) Naegeli. Leukaemie und Pseudoleukaemie. 1913.

der lymphklieren met eerbiedigen van de natuurlijke grenzen te doen heeft. Nauwkeurige onderzoekingen bewijzen, dat met name microscopisch geen scherpe grens tusschen hyperplasie en lymphosarcoomachtigen groei te trekken is.

Wat de histologie van de leukaemische lymphomen aangaat: bij Naegeli vinden we vermeld, dat ook hier de bloedvaten vaak verwijd zijn; dat plasmacellen niet zoo zelden aanwezig zijn, soms zelfs in kleine groepen worden aangetroffen; dat eosinophile cellen wel niet vaak, maar toch in enkele gevallen kunnen voorkomen.

Kaufmann wijst er t. a. p. op dat bij leukamie later ook fibreuse induratie kan optreden, waardoor de vaste lymphomen ontstaan; ook bij lymphosarcoom beschrijft hij een fibreus worden in latere stadia. (Naegeli zegt van de klieren bij leukaemie t. a. p. blz. 32, dat de klieren, ofschoon zelden, vast tot hard kunnen worden).

Wij zien dus, dat de leukaemie en de pseudoleukaemie groote overeenkomst kunnen vertoonen met het granuloom: er zijn namelijk daar, evenals hier gevallen, waarbij macroscopisch geen aggressieve groei blijkt, terwijl microscopisch toch de klierkapsels zijn doorgroeid; en eveneens bestaan er gevallen, die al bij het macroscopisch onderzoek aan een malignen tumor herinneren.

We kunnen verder nog wijzen op overgangen van de eene lymphklieraandoening in de andere:

Zoo vermeldt Dietrich[1]) een geval van lymphogranuloom, dat optrad in aansluiting aan een leukaemie; Fabian[2]) bericht over een myeloide chloro-leukaemie, waarbij knobbels in milt en lever microscopisch uit granuloomweefsel waren

1) Dietrich. Uber postleukaemische Lymphogranulomatose. Fol. haematol. 1912. Bd. 13.
2) Fabian. Die Lymphogranulomatose (Paltauf—Sternberg). Sammelreferat. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1911. Bd. 22 No. 4.
Uber lymphatische und myeloische Chloro-leukämie. Ziegl. Beitr. Bd. 43.

opgebouwd, terwijl von Müllern en Groszmann[1]) een geval van granuloom zagen, dat overging in lymphosarcoom.

Uit dit alles volgt, dat er wel een zekere verwantschap moet bestaan tusschen deze verschillende lymphklieraandoeningen en het lymphogranuloom. We meenen uit de studie van de litteratuur en van onze eigen gevallen te kunnen besluiten, dat men het lymphogranuloom met de leukaemie, pseudoleukaemie en het lymphosarcoom, m.a.w. met de overige multipele lymphklieraandoeningen, tot één groep moet brengen; we achten het dus verkeerd, in den naam uit te drukken, dat de aandoening een ontstekingachtige is: dit is naar onze meening nog allerminst bewezen. Het is niet onmogelijk, dat de genoemde lymphklieraandoeningen (lymphogranuloom, leukaemie, pseudoleukaemie, lymphosarcoom) later zullen blijken op infectie te berusten: *nu* mogen we nog niet het lymphogranuloom als een ontsteking afsplitsen van de overige.

---

1) Von Müllern und Groszmann. l.c.

## HOOFDSTUK IV.

### In welke betrekking staat de tuberculose tot het lymphogranuloom?

Nadat we hiermee zijn gekomen aan het eind van de behandeling van onze eerste vraag, zullen we nu, met behulp van onze eigen gevallen en die uit de litteratuur, trachten, het verband te zoeken, dat er misschien bestaat tusschen het lymphogranuloom en de tuberculose.

Beginnen we daartoe weer met de gevallen van Sternberg,[1]) dan blijkt, dat onder de 13 gevallen van granuloom, die hij beschrijft, er slechts 4 waren, waarin hij geen tuberculose en geen tuberkelbacillen vond; 8 waren gemengde vormen, waarbij hij alleen bacillen vond in de tuberkels; zijn 12e geval was eveneens gecombineerd met tuberculose (typische tuberkels en verkazing), maar hierbij vond hij tuberkelbacillen niet alleen in de tuberkels, maar ook in het granuloomweefsel zelf. Daar hij zoo vaak tuberculose en tuberkelbacillen vond, beschouwde hij de granulomateuse veranderingen ook van tuberculeusen oorsprong.

Waardoor het tot dezen vorm van tuberculose kwam?

Hiervoor stelde hij verschillende mogelijkheden voor: vermeerderde weerstand van het organisme, zoodat de prikkel

1) Sternberg. Zeitschr. f. Heilk. 1898. Bd. 19.

van de tuberkelbacillen niet in staat is het bindweefsel tot een locale woekering te brengen, maar er slechts diffuus granulatieweefsel wordt gevormd; of ook verzwakking van het organisme, dat niet in staat is op de typische wijze op het indringen van den tuberkelbacil te reageeren. Eindelijk nog wil hij de oorzaak zoeken in een grootere of geringere virulentie van de bacillen. Hij voegt er bij, dat nog niet beslist kan worden, welke van deze hypothesen de juiste is.

Later heeft hij evenwel erkend, dat hij in zijn opvatting omtrent de tuberculeuse aetiologie wat te ver was gegaan. (Zie blz. 76).

Een geval, door Steinhaus[1]) gepubliceerd, was uitgegaan van het mediastinum en van den thymus en gecompliceerd door tuberculose: typische tuberkels en tuberkelbacillen werden gevonden in de klieren, lever en milt; ook enkele bacillen in het granuloomweefsel. Steinhaus hield de aandoening voor een bijzonder soort van tuberculose, maar kon zich niet verklaren, waarom de tuberkelbacillen hier zulk een buitengewone weefselverandering deden ontstaan.

Hitschmann en Strosz[2]) zagen een geval van lymphogranuloom, gecombineerd met tuberculose, maar laten zich er niet over uit, of het granuloomweefsel ook op rekening van den tuberkelbacil moet worden gesteld.

Ook andere onderzoekers zagen gevallen, die met tuberculose gepaard gingen, maar beschouwden deze als een secundair infectie of een latere complicatie.

Zoo vond Reed[3]) onder haar 8 gevallen slechts éénmaal tuberculose.; in dit geval was de dierproef positief. In twee andere gevallen viel deze negatief uit.

---

1) Steinhaus. Uber eine eigenartige Form von Tuberculose des lymphatischen Apparates. Wien. klin. Wochenschr. 1903. S. 348.

2) Hitschmann und Strosz. Zur Kenntnis der Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Deutsch. med. Wochenschr. 1903. S. 364.

3) Reed. l.c.

Warnecke[1]) vermeldt 9 gevallen, die alle vrij van tuberculose waren; in 5 gevallen deed hij de dierproef, die steeds negatief verliep.

Benda[2]) beschouwt als oorzaak van het lymphogranuloom verzwakte en veranderde toxinen van verschillende pathogene microben.

Askanazy[2]) kon noch door microscopisch onderzoek, noch door de dierproef den tuberculeusen oorsprong van het lymphogranuloom aantoonen en acht de oorzaak nog onbekend.

Aschoff[2]) onderzocht 5 gevallen (waarschijnlijk behooren deze onder die van Warnecke), waarbij dierproef en histologisch onderzoek niet op tuberculose wezen. Hij houdt het dan ook zeker niet voor een gewonen vorm van tuberculose.

Yamasaki[3]) beschreef 7 gevallen van lymphogranuloom, waarvan 4 vrij waren van tuberculose. Hij deed in 2 gevallen van zuiver granuloom een dierproef, die negatief verliep; in een geval, dat van tuberculose vergezeld ging, stierven beide geënte cavia's aan tuberculose. In de coupes vond hij alleen tuberkelbacillen in de tuberkels, niet in het granuloomweefsel. Hij, en op grond van zijn onderzoek, ook Chiari, houdt het granuloom voor een ontstekingsproces, dat niet op tuberculose berust: wel vertoonen de lijders aan granuloom een zekere dispositie voor tuberculose.

Zuppinger[4]) en Lehndorff[5]) vermeldden elk een

---

1) Warnecke. Uber die Hodgkinsche Krankheit. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905. Bd. 14.

2) Benda. Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste. (Diskuss.: Askanazy, Chiari, Sternberg, Aschoff). Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1904. S. 123.

3) Yamasaki. l.c.

4) Zuppinger. Uber eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 1904. Bd. 59.

5) Lehndorff. Zur Kenntnis der Granulomatosis textus lymphatici (sub forma pseudoleukaemica, Typus Paltauf—Sternberg). Jahrb. f. Kinderheilk. 1908. Bd. 67

geval van lymphogranuloom bij een kind. De eerste vond geen typische tuberkels, wel hier en daar een Langhans' cel; evenwel nergens tuberkelbacillen. Lehndorff vond in het geheel geen teekenen van tuberculose, noch door het microscopisch onderzoek, noch door de dierproef.

Fischer[1]) kon 12 gevallen van granuloom onderzoeken, waaronder slechts 4 sectiegevallen; de overige waren geëxstirpeerde lymphklieren. Van de 4 sectiegevallen vertoonden 2 een miliair tuberculose naast het granuloom. Daar de tuberculose nog zeer jong was, beschouwde hij haar als een secundair infectie. Hij entte van alle gevallen stukjes bij verschillende proefdieren: cavia, varken, konijn, hond; altijd viel de dierproef negatief uit, ook in de beide gevallen, die met miliair tuberculose gepaard gingen.

Een nieuwe richting kreeg het onderzoek naar de oorzaak van het lymphogranuloom, toen in 1910 Fraenkel en Much[2]) berichtten, dat ze in 12 van 13 granuloomgevallen door middel van de antiformine-methode granula en gegranuleerde staafjes hadden gevonden, die zich niet volgens Ziehl, doch volgens Much kleurden en morphologisch niet te onderscheiden waren van den door Much beschreven vorm van den tuberkelbacil. De culturen en dierproeven waren echter negatief. Een van hun gevallen was gecompliceerd met miliair tuberculose; een cavia, geënt met de bijnier van dit geval, kreeg tuberculose. In deze bijnier hadden ze volgens Ziehl niets, volgens Much granula kunnen aantoonen. Zij vinden het niet vreemd, dat de dierproef hier positief verliep: ook in organen, die histologisch geen tuberculeuse veranderingen

---

1) Fischer. Uber malignes Lymphom. Arch. f. klin. Chir. Bd. 55. 1897.
2) Fraenkel und Much. Uber die Hodgkinsche Krankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. krankh. 1910. Bd. 67.

hebben, kunnen zich bij algemeene tuberculose tuberkelbacillen bevinden. Ze denken dat de granula, die ze in de bijnier vonden, deels 't virus van de tuberculose is, deels 't virus van het granuloom, dat geen cultuur en geen positieve dierproef geeft. Ze houden de in tal van gevallen door hen gevonden granula voor de oorzaak van de ziekte en denken, dat deze dicht staan bij het tuberculeuse virus.

Na deze mededeeling gingen nu tal van onderzoekers de antiformine-methode van Fraenkel en Much toepassen. Sommigen vonden de staafjes van Much; anderen niet.

Zoo vond de Josselin de Jong,[1]) die 5 gevallen van zuiver granuloom er op onderzocht, ze 3 maal. De dierproeven, die hij deed, verliepen negatief; in één geval echter, waarbij hij alleen een geëxstirpeerde milt kon onderzoeken, kreeg één van de cavia's tuberculose. Volgens hem bewijst dit nog niet de tuberculeuse aetiologie van het granuloom; alleen mag men er uit afleiden dat in de milt tuberkelbacillen aanwezig waren. In het klinisch verhaal staat vermeld, dat de patient, waarvan de milt afkomstig was, lichte longverschijnselen had, zoodat de mogelijkheid van een tuberculosis pulmonum en van daaruit in de milt versleepte tuberkelbacillen niet is uitgesloten.

In een ander geval vond hij zuurvaste bacillen in de antiformine-praeparaten van een long. Hij neemt eerder aan een ouden tuberculeusen haard in de long over het hoofd te hebben gezien, dan dat hij aan de gevonden bacillen een aetiologische beteekenis voor het granuloom wil toekennen. Hier komt nog bij, dat in het mesenterium van ditzelfde geval een deels verkalkte, deels verkaasde lymphklier werd gevonden.

---

1) de Josselin de Jong. Over acuut maligne granuloom. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1911. Blz. 1647.

Aangezien de staafjes van Much, zooals uit zijn eigen onderzoek en dat van anderen blijkt, niet geregeld worden gevonden, aangezien ze nog nooit gekweekt zijn en niet bij enting met granuloomweefsel of met de staafjes zelf de ziekte is opgewekt, acht hij nog niet bewezen, dat ze werkelijk de oorzaak zijn. In hoeverre ze na verwant zijn aan den tuberkelbacil, moet nog door proeven worden uitgemaakt; op grond van eigen onderzoekingen en entingen van anderen meent hij de identiteit met den tuberkelbacil nog te moeten ontkennen.

Kurt Ziegler wees in zijn monographie er op, dat nog niet te veel waarde gehecht kan worden aan de granula van Much, omdat hun voorkomen zoo inconstant is. Fraenkel merkte juist op, dat hij ze nagenoeg in alle gevallen vond, zij het meest met veel moeite.

Hirschfeld[1]) kon 12 gevallen van zuiver granuloom onderzoeken op de staafjes van Much en vond deze in 4 gevallen met de antiformine-methode. 5 maal deed hij een dierproef die, behalve in 1 geval altijd negatief uitviel, niettegenstaande hij veel materiaal en veel proefdieren gebruikte.

Het geval,[2]) waarbij de dierproef positief was, betrof een patient, die in zijn jeugd aan tuberculeuse lymphomen had geleden; later kreeg hij algemeene klierzwelling, die, zooals bij de sectie bleek, op lymphogranuloom berustte; nergens werd een spoor van tuberculose gevonden; evenmin tuberkelbacillen of granula van Much, noch in de coupes, noch met de antiformine-methode. De zes cavia's echter, die met klierstukjes geënt waren, kregen toch alle tuberculose; in hun organen waren zuurvaste bacillen in groot aantal te vinden.

---

1) Hans Hirschfeld. Uber den gegenwärtigen Stand der Frage nach der Aetiologie der Lymphogranulomatose. Fol. Haematol. 1913. Bd. 15. H. 2. (Archiv).

2) Hirschfeld. Demonstration eines Falles eigenartiger Lymphogranulomatose. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1912. S. 75.

De litteratuur leerde hem, dat de gevallen van lymphogranuloom in verschillende groepen te verdeelen zijn:

1°. gevallen met histologisch herkenbare tuberculose;
2°. gevallen met alleen Langhans' cellen, zonder verdere tuberculeuse afwijkingen;
3°. gevallen zonder histologisch herkenbare tuberculose, maar met een positieve dierproef;
4°. gevallen met granula van Much en met deels positieve, deels negatieve dierproef;
5°. gevallen zonder tuberculose, zonder granula en bacillen en met negatieve dierproef.

De volgende hypothese lijkt hem niet onwaarschijnlijk: wegens het vaak samengaan met tuberculose kan men niet een toevallige combinatie aannemen, maar moet men wel denken, dat er een inniger samenhang van het granuloom met de tuberculose bestaat. De nog onbekende oorzaak van het granuloom zou nu voornamelijk die klieren aangrijpen, waarin tuberkelbacillen voorkomen, die òf latent zijn gebleven òf tot geringe histologische tuberculose aanleiding hebben gegeven. Ook echter zou het mogelijk kunnen zijn, dat het alreeds bestaande granuloom een goede bodem is voor den later er bij gekomen tuberkelbacil; dit zou verklaren, dat de tuberculose meest van zeer jongen datum is.

Hij is geneigd de gevonden granula voor den granulairen vorm van den echten tuberkelbacil te houden en niet, zooals o.a. Fraenkel en Much veronderstellen, voor een bijzonder soort, na verwant aan den tuberkelbacil.

Ook pleit tegen een tuberculeuse aetiologie van het granuloom de sterke leucocytose, waarop ook Naegeli heeft gewezen en het voorkomen van de eosinophile leucocyten, die zelden bij tuberculose in zoo groot aantal worden aangetroffen, waarop ook door Reed de aandacht is gevestigd.

Hij komt dus tot het resultaat, dat het vraagstuk aangaande de aetiologie van het lymphogranuloom nog niet is opgelost; dat er een zekere betrekking tusschen het granuloom en de tuberculose moet bestaan en dat in een steeds aangroeiend aantal gevallen de granula van Much worden gevonden; in welk verband deze met den echten tuberkelbacil staan, is nog niet beslist.

Dietrich,[1]) die, zooals vroeger vermeld is, eerst het granuloom als een tumor, later als een ontsteking beschouwt, vond in 6 gevallen de staafjes van Much; zijn dierproeven waren evenwel altijd negatief. Daarom wil hij nog niet de gewone tuberculose als oorzaak aannemen. In een geval van een postleukaemisch lymphogranuloom (zie blz. 93) vond hij in de coupes talrijke granula van Much en bovendien in milt en lever zuurvaste bacillen. Een dierproef werd niet verricht. Bij de beschrijving van het histologisch onderzoek sprak hij van verkazing; in de linker longtop vond hij een oud litteeken. Hij beschouwt in dit geval den tuberkelbacil als de oorzaak van het granuloom.

Löffelmann[2]) beschreef 7 gevallen van granuloom, waaronder 4 volledige sectiegevallen, terwijl van 3 slechts geëxstirpeerde klieren te onderzoeken waren. Van de 4 sectiegevallen waren 3 volkomen vrij van tuberculose, terwijl in het laatste slechts een fibreus litteeken was gevonden in een der longtoppen; de patienten, van welke de geëxstirpeerde lymphklieren werden onderzocht, vertoonden bij klinisch onderzoek geen teekenen van tuberculose. Hij verrichtte het onderzoek op bacillen door middel van de antiformine-methode en vond in alle gevallen de staafjes van

---

1) Dietrich. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1912. S. 85.
2) Löffelmann. Uber Befunde bei Morbus Hodgkin mittelst der Antiformin-methode. Diss. Strassburg. 1912.

Much en in 6 van de 7 gevallen zuurvaste bacillen. Wegens het herhaaldelijk voorkomen van de beide soorten, houdt hij de granula van Much voor een vorm van den tuberkelbacil, die hij als oorzaak van het granuloom beschouwt. (De histologische veranderingen van zijn gevallen zijn zeer onvoldoende beschreven).

In een later bericht vermeldden Fraenkel[1]) en Much, dat het aantal granuloomgevallen, waarin ze de granula van Much hadden gevonden, tot 16 was gestegen, terwijl in 1 geval het onderzoek negatief was gebleven. In 1 geval (geval 7, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.) hadden ze bovendien zuurvaste bacillen gevonden, maar dit geval was gecompliceerd door tuberculose. De granula kunnen, volgens hen, geen veranderde tuberkelbacillen zijn, omdat in hun gevallen juist geen tuberculeuse haard aanwezig was. Hun dierproeven vielen bijna altijd negatief uit; een positief resultaat verkregen ze in het met tuberculose gecompliceerde geval, waarbij ze een orgaan, dat alleen granulomateus was veranderd (bijnier), bij cavia's entten. Deze kregen toch tuberculose en hadden in hun organen zuurvaste bacillen, die zich lieten kweeken. Eveneens[2]) positief was de dierproef in een geval, waar ze alleen over geëxstirpeerde lymphklieren beschikken konden; in de uitstrijkpraeparaten hiervan waren noch zuurvaste bacillen, noch granula van Much gevonden: de beide cavia's, die met de klieren waren geënt, kregen toch tuberculose; in de organen van de eerste vonden ze alleen Gram-positieve staafjes, in die van de tweede ook zuurvaste staafjes; beide soorten lieten zich niet kweeken.

In één geval (geval 13, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.), waarvan

1) Fraenkel. Uber die sogenannte Hodgkinsche Krankheit. Deutsch. med Wochenschr. 1912. 4 April.

2) Fraenkel und Much. Bemerkungen zur Aetiologie der Hodgkinschen Krankheit und der Leukaemia lymphatica. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 685

ze slechts één geëxstirpeerde klier konden onderzoeken werd een emulsie hiervan intraperitoneaal bij 5 cavia's ingebracht. Een van deze kreeg in het omentum vijf kleine, gele, vaste haardjes; de milt vertoonde vergroote follikels en in de long waren miliaire pneumonische haarden te vinden.

Bij microscopisch onderzoek bleken de knobbeltjes in het omentum fibreuse, genezende tuberkels te zijn. Bij microscopisch-bacteriologisch onderzoek konden alleen maar Gram-positieve staafjes worden gevonden; zuurvaste bacillen waren niet te zien, noch in de uitstrijkpraeparaten, noch in de met antiformine behandelde van omentum, long, milt en bronchiaalklieren.

Fraenkel en Much meenen, dat de granula na verwant zijn aan den tuberkelbacil en zijn vast van opinie, dat ze de oorzaak van het granuloom zijn. Ze vonden ook herhaaldelijk Gram-positieve, antiformine-vaste, niet zuurvaste staafjes in de klieren bij lymphatische leukaemie.

In de reeds besproken negen gevallen van O. Meijer[1]) gelukte het hem 8 keer door middel van de antiformine-methode de staafjes van Much te vinden, terwijl hij in 1 geval (geval 8) met de antiformine-methode en in de coupes zuurvaste bacillen kon aantoonen. In de coupes werden, voor zoover is aangegeven, nooit de granula gevonden, evenmin vermeldt hij, dat hij naar tuberkelbacillen heeft gezocht in de *coupes* van die gevallen, waarbij men tengevolge van het histologisch onderzoek aan tuberculose zou kunnen denken. (geval 5 en geval 7). (Hij zocht alleen in antiformine-praeparaten.) In deze 9 gevallen deed hij 4 maal een dierproef. In geval 2 en 3, waarbij geen teeken van tuberculose was gevonden, verliep deze negatief. In geval 5 had ze 't zelfde

---

1) O. Meijer, l.c.

verloop; bij de histologische beschrijving vermeldt hij in de kliercoupes Langhans' cellen. In geval 7, waarbij hij knobbeltjes in de milt vond, die bestonden uit een necrotisch gedeelte, uit epitheloide en Langhans' cellen en die dus sterk aan tuberkels herinnerden, was de dierproef positief. Hij entte in dit geval 3 cavia's; de eerste werd na 6 weken gedood, omdat hij dacht, dat er vergroote inguinaalklieren voelbaar waren. Bij de autopsie bleek geen tuberculose te bestaan. De beide andere stierven aan algemeene tuberculose; in de afstrijkpraeparaten van hunne organen vond hij enkele zuurvaste, doch talrijke Gram-positieve staafjes.

In geval 8, waarbij in de lever tvpische tuberkels voorkwamen en in de klieren hier en daar Langhans' cellen, terwijl in de coupes van lever en klieren en in de antiformine-praeparaten van de klieren een groote hoeveelheid tuberkelbacillen werd gevonden, kon hij geen dierproef verrichten, omdat de organen in formol waren toegezonden.

Hij heeft dus 4 dierproeven, waarvan één positief uitviel; deze betrof een geval, (geval 7) dat ook door het histologisch onderzoek aan tuberculose deed denken.

In zijn bespreking merkt hij op, dat voor de tuberculeuse aetiologie vooral die gevallen van belang zijn, waarbij de dierproef positief is, terwijl door het histologisch onderzoek geen tuberculose wordt gevonden en haalt daarbij als voorbeeld aan geval 7, waarvan hij zegt, dat een combinatie met gewone tuberculose kon worden uitgesloten door autopsie en microscopisch onderzoek. In de beschrijving van het geval evenwel spreekt hij van knobbeltjes in de milt, die opgebouwd zijn uit een necrotisch gedeelte, uit epitheloide cellen en Langhans' cellen en dus naar onze meening zeer zeker aan tuberkeltjes doen denken. O. Meijer heeft naar onze meening ongelijk, als hij dit geval gebruikt ten voordeele

van de tuberculeuse aetiologie van het lymphogranuloom.

In geval 8, (zie blz. 83) vond hij tuberkelbacillen in de tuberculeuse, zoowel als in de lymphogranulomateuse gedeelten. Hij beschouwt de tuberkelbacillen hier ook als oorzaak van de lymphogranulomateuse veranderingen: waarschijnlijk zijn ze weinig virulent en kunnen daarom meer hun proliferatieve werking en slechts in geringe mate hun verkazende en exsudatieve werking laten gelden. Hij wijst er op, dat ook Bartel vond, dat bij infectie met verzwakte tuberkelbacillen de prolifereerende invloed overbleef. Hij acht de mededeeling van Lichtenstein wel van belang, omdat deze misschien mede kan verklaren den zoo vaak negatieven uitslag van de dierproef, die dan verklaard zou moeten worden door de geringe virulentie van de bacillen.

Hij komt tot de conclusie, dat er inderdaad een nauwe samenhang tusschen de tuberculose en het lymphogranuloom bestaat; de eindopheldering moet worden verkregen door verder onderzoek van de biologie van den tuberkelbacil, zijn verschillende eigenschappen op verschillende voedingsbodems en in het dierlijk lichaam onder verschillende omstandigheden.

In een later bericht[1]) maakte hij nog melding van 3 gevallen, waarvan 2 zuiver granuloom waren: bij een van deze laatste vond hij noch bacillen, noch granula; bij het andere granula. In beide gevallen deed hij een dierproef: in het eerste geval gingen verscheidene cavia's marantisch te gronde. Sommige vertoonden knobbeltjes in lever en milt, benevens klierzwelling; toch was dit geen duidelijke tuberculose. In het tweede geval stierven enkele cavia's marantisch, andere aan typische tuberculose. Hieruit concludeert hij, dat de tuberkelbacillen het granuloom hebben

1) O. en K. Meyer. Zur Aetiologie des malignen Granuloms. Berl. klin. Wochenschr 1912. No. 31.

veroorzaakt: was dit niet het geval, dan zou er ergens in het lichaam van den patient een tuberculeuse haard moeten geweest zijn, van waaruit de bacillen naar de andere organen zouden zijn versleept. Deze haard is in casu niet gevonden en zou dus microscopisch klein moeten zijn; dat hieruit een verspreiding plaats zou vinden, acht hij niet waarschijnlijk.

Aan Kurt Meyer gelukte het, reinculturen te kweeken uit de milt van de cavia's van het laatste geval, en die van geval 7. Hij kon zuurvaste staafjes kweeken, die soms niet grooter waren dan coccen. Bij cavia's gaven ze typische tuberculose, bij konijnen alleen longtuberculose. Ze leken op tuberkelbacillen van het bovine type.

Het 3e geval was een geval van granuloom met talrijke necrose-plekjes, waarin hij zuurvaste bacillen vond; verder was er een miliair tuberculose van lever, milt, nieren zonder te vinden ouden haard. Als uitgangspunt van de miliair tuberculose beschouwt hij de zuurvaste bacillen in de alleen granulomateus veranderde klieren, die ook in den ductus thoracicus en in de bloedbaan waren doorgebroken. In dit geval was de dierproef eveneens prositief.

In de Fol. Haemat. van 1913 [1]) houdt hij nog eens een verhandeling over het lymphogranuloom: hij is geneigd aan te nemen, dat het granuloom een bijzondere vorm van menschelijke tuberculose is en door den tuberkelbacil wordt veroorzaakt.

Arndt [2]) zag in een geval van huidlymphogranuloom naast Gramvaste staafjes ook zuurvaste bacillen, terwijl

---

1) O. Meyer. Uber den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse des malignen Granuloms mit besonderer Berücksichtigung der Aetiologie desselben. Fol. Haematol 1913. Bd. 15. H. 2. (Archiv).

2) Arndt. Beitrag zur Kenntnis der Lymphogranulomatose der Haut. Virch. Arch. Bd. 209.

tuberculeuse afwijkingen ontbraken. Dierproeven deed hij niet. Hij had alleen een geëxstirpeerd huidstukje voor anatomisch onderzoek ter beschikking. Klieren zijn anatomisch niet onderzocht; sectie is niet verricht. Hij heeft dus niet kunnen bewijzen, dat de staafjes werkelijk tuberkelbacillen waren; zijn ze dit, dan kan in dit geval toch geen antwoord worden gegeven op de vraag, of zij de weefselnieuwvorming hebben veroorzaakt, dan wel een complicatie vormen.

Op het eind van het jaar 1912 verscheen een bericht uit Utrecht van de Negri[1]) en Mieremet, dat het hun gelukt was, in uitstrijkpraeparaten van de milt van een zuiver granuloomgeval talrijke staafjes te vinden, die geheel overeenkwamen met de staafjes van Much. In slechts een enkele coupe waren de bacteriën aan te toonen. Ook konden ze uit de milt de staafjes in reincultuur kweeken.

Eveneens hebben ze deze kunnen verkrijgen bij een ander geval uit een klier, die als proefexcisie ter diagnose was gezonden en eveneens zuiver granuloom bleek te zijn.

Voor we dit litteratuuroverzicht eindigen, willen we nog enkele onderzoekers noemen, die er niet in geslaagd zijn, de granula van Much in hun granuloomgevallen aan te toonen.

Von Müllern en Groszmann[2]) beschreven twee gevallen van lymphogranuloom, waarvan één ook miliaire tuberkels vertoonde: in dit geval vonden zij alleen tuberkelbacillen, geen granula van Much; deze ontbraken eveneens in het 2e geval. Ze houden het voor een ziekte, die niet door één bepaald aetiologisch moment wordt veroor-

1) De Negri en Mieremet. Over een micro-organisme, gekweekt in twee gevallen van niet gecompliceerd Maligne Granuloom. Verslag van de Vergadering van 28 Sept. 1912: Koninklijke Academie van Wetenschappen te Amsterdam. Blz. 361.

2) Von Müllern und Groszmann. l.c.

zaakt, maar waarschijnlijk wel van toxischen oorsprong is.

Barrenscheen [1]) vond in 3 gevallen van lymphogranuloom noch granula, noch bacillen, terwijl ook de dierproef, die hij bij veel dieren met veel materiaal verrichtte, altijd negatief was.

Schlagenhaufer [2]) maakt melding van twee gevallen, waarbij het granuloom ook de genitaalorganen had aangetast. In beide vond hij geen teekenen van tuberculose, geen staafjes van Much; in het eerste geval deed hij ook een dierproef, die een negatief verloop had.

In de dissertatie van Guggenheim [3]) worden twee klinisch goed waargenomen gevallen meegedeeld, waarbij van elk eenige klieren geëxstirpeerd werden. In deze werden noch in de coupes, noch in de antiformine-praeparaten zuurvaste of Gramvaste staafjes gevonden, terwijl ook de dierproef en de culturen een negatief resultaat hadden. Hij komt dan ook tot de conclusie, dat zeker een groot aantal lymphogranuloomgevallen niet in verband staat met tuberculose.

Roepen we ons nu onze eigen gevallen weer voor den geest terug, dan moeten we, zooals vroeger is vermeld, een zuiver granuloom zien in geval III, waar we noch door het microscopisch onderzoek, noch door de dierproef iets van tuberculose konden vinden. Geval I, (geëxstirpeerde klieren) waarbij geen dierproef kon worden gedaan, is histologisch ook vrij van tuberculose; eveneens zijn de beide laatste, op blz 56 vermelde, gevallen voorbeelden van een

---

1) Barrenscheen. Zur Kasuistik der Lymphogranulomatose. Wien. klin. Wochenschr. 1912. No. 8.

2) Schlagenhaufer. Pathologisch-anatomische Kasuistik. Arch. f Gynaekologie. 1911. Bd. 95.

3) Guggenheim. De la lymphogranulomatose et de ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hématopoiétique. Diss. Parijs. 1913.

zuiver granuloon, zooals uit de dierproef en het microscopisch-anatomisch onderzoek is gebleken. In geval II en V, waarbij de dierproef positief was, gelukte het ons ook, bij het microscopisch onderzoek tuberculeuse veranderingen te vinden; alleen in de tuberculeus veranderde gedeelten werden tuberkelbacillen en granula van Much gevonden, terwijl deze in de granulomateus veranderde gedeelten niet met zekerheid konden worden aangetoond. In geval IV kreeg een van de 3 cavia's (die, welke met een stukje halslymphklier was geënt) tuberculose, terwijl de beide overige hiervan vrij bleven. Toch is het ons, niettegenstaande lang doorzoeken van talrijke halsklierstukjes, niet gelukt, door het microscopisch onderzoek de tuberculose aan te toonen. Nergens ook werden zuurvaste bacillen of staafjes van Much gevonden.

We vinden dus bij onze gevallen in het algemeen de dierproef alleen dan positief, als ook uit het microscopisch onderzoek de tuberculose blijkt. Alleen geval IV maakt hierop met één cavia een uitzondering. We vinden alleen tuberkelbacillen en granula van Much in de als tuberculeus herkende gedeelten en nooit in de granulomateus veranderde. We kunnen in onze gevallen opmerken, dat de tuberculose *naast* het lymphogranuloom voorkomt en wel in den vorm van miliaire tuberkels of kleine necrosehaarden.

Wat het vinden van de granula van Much aangaat, wij hebben deze alleen gevonden in de tuberculeuse gedeelten, waarin ook de tuberkelbacillen voorkwamen, zoowel in de coupes als in de antiformine-praeparaten. Nooit hebben we ze zeker gezien in de granulomateus veranderde gedeelten; wel zijn in de Much-praeparaten herhaaldelijk korrelige partikeltjes waar te nemen, maar wij slaagden er niet in, deze met zekerheid van coccen en neerslag te onderscheiden.

Ook andere onderzoekers, zooals Bittrolff[1]) en Momose, Rothacker[2]) en Charon, e.a. voeren dit als een bezwaar aan tegen de kleurmethode van Much.

Waar het nu ons zelf in één geval (meer gevallen hadden wij niet tot onze beschikking) gelukt is, in oude verkaasde lymphklieren, waarin volgens sommigen, de tuberkelbacil alleen in den vorm van Much zou voorkomen, toch, al is 't dan ook na lang zoeken, den zuurvasten bacil te vinden; waar Bittrolff en Momose bij hun onderzoek naar tuberkelbacillen in verschillende tuberculeuse producten met de methode van Much *niet* in een grooter aantal gevallen bacillen vonden dan met die van Ziehl en zij bovendien konden aantoonen, dat de bacillen, volgens Much gekleurd, altijd weer over te kleuren waren volgens Ziehl, hebben wij bij enkele weefselstukjes de methode van Much wel eens achterwege gelaten, omdat het ons toch erom te doen was, de verhouding tusschen het granuloom en de tuberculose na te gaan.

Wat nu deze verhouding aangaat, wij zijn van meening, dat de tuberculose het granuloom wel compliceert, doch niet veroorzaakt op grond hiervan, dat er gevallen zijn, zooals blijkt uit ons eigen onderzoek en uit de litteratuur, die noch bij microscopisch onderzoek, noch door de dierproef iets van tuberculose vertoonen.

Een positieve dierproef in gevallen, waar bij microscopisch onderzoek geen tuberculose is gevonden, te gebruiken als een bewijs, dat het granuloom een tuberculeuse aetiologie heeft, lijkt ons niet geoorloofd. Vooreerst is het aantal van deze gevallen nog maar klein: 1 geval van ons zelf (geval

1) Bittrolff und Momose. Beiträge zur Frage des granulären Tuberkulosevirus Veröffentlichungen der Robert—Kochstiftung 1913. H. 4.

2) Rothacker und Charon. Das Vorkommen von Tuberkelbacillen im strömenden Blut. Centralbl. f. Bacteriol. Bd. 69. H. 7.

IV); 2 gevallen van O. en K. Meijer (geval 7, Frankf. Zeitschr. en 1 geval Berl. Woch.) waarvan wij één (geval 7), niet als goed waargenomen beschouwen (zie blz. 105). 2 gevallen van Fraenkel en Much (geval 13 Zeitschr, f. Hyg. u. Inf. en geval Munch. med. Woch.) en 1 geval van Hirschfeld. (Verhandl. d. d. path. Gesellsch. 1912).

Herinneren we ons nog eens dit laatste geval, dan vonden we hier een lymphogranuloom bij iemand, die in zijn jeugd aan tuberculeuse lymphomen had geleden: het zou dus heel goed mogelijk zijn, dat in enkele klieren een rest van deze tuberculose was achtergebleven, waarin nog tuberkelbacillen waren bewaard; dat proefdieren, hiermee geënt, tuberculose krijgen, behoeft ons niet te verwonderen.

Voor de andere gevallen is de mogelijkheid niet uit te sluiten, dat hier toevallig voor de entproef een stukje met tuberkelbacillen is gebruikt, terwijl voor het microscopisch onderzoek stukjes zonder tuberkelbacillen zijn genomen.

Wij meenen dus, dat het lymphogranuloom herhaaldelijk met tuberculose *gecompliceerd* wordt in den vorm van miliairtuberculose (geval II en V) of in den vorm van meer of minder talrijke kleine haardjes in de aangedane klieren.

Wij kunnen in het midden laten, hoe we deze complicatie met tuberculose, die naar schatting op $\pm$ $^1/_3$ van de gevallen voorkomt, zullen verklaren. Wordt misschien door het granuloom een oude tuberculeuse haard in een klier geopend en actief gemaakt?[1]) Kunnen misschien tuberkelbacillen, die van uit een ouden tuberculeusen haard in het lichaam circuleeren of van buiten af zijn ingedrongen, op den granuloomlijder gemakkelijker vat krijgen dan anders

1) Naegeli verwondert het samengaan niet, gezien de „ungeheuren Häufigkeit der Tuberculose"; hij stelt zich voor dat het granuloom de klieren „doorwoelt", oude haarden opent en de bacillen doet verspreiden. (Leukaemie und Pseudoleukaemie S. 213.)

(bijv. omdat het lymphoide apparaat, dat door het granuloomweefsel is verwoest, niet meer in staat is, ze te vernietigen)?

Wij willen niet trachten veronderstellingen hierover waarschijnlijk te maken, maar wijzen op analoge verschijnselen: ook andere multipele lymphklieraandoeningen zien we soms met tuberculose gecompliceerd: leukaemie, pseudoleukaemie lymphosarcoom en ook wel eens carcinoom.

Zoo schrijft Askanazy in de Verhandlungen der d. path. Gesellschaft van 1904 in de discussie, die volgde op de mededeeling van Benda:

„Was die Tuberkulose in ihrem Verhältnis zur Pseudoleukämie [1]) betrifft, so habe ich mich trotz der nicht seltenen Vereiniging beider Krankheitsvorgänge bisher von einem inneren Kausalnexus zwischen ihnen nicht zu überzeugen vermocht. Entweder handelt es sich um eine ausgedehnte Tuberkulose des lymphatischen Systems, die eine Pseudoleukämie nur vortäuscht, wie ich sie zuerst noch als Student unter meinem Lehrer Prof. v. Baumgarten beschrieben habe, oder es entwickelt sich eine Kombination von Tuberkulose mit Pseudoleukämie, genau in dem Sinne, wie sich Tuberkulose mit Leukämie oder Carcinom zu einer Doppelerkrankung zu assoziieren vermag."

Verschillende gevallen van leukaemie, die met tuberculose gepaard gaan, zijn meegedeeld. Zoo zag Mönckeberg [2]) een geval van myeloide leukaemie, waarbij tevens verkazende tuberculose van nagenoeg alle kliergroepen bestond, benevens longtuberculose. In de milt vond hij de beide veranderingen naast elkaar; de tuberculose kenmerkte zich

1) Hier wordt klaarblijkelijk de echte pseudoleukaemie (de z.g. aleukaemische lymphadenose) bedoeld.

2) Mönckeberg. Zur Komplikation myeloider Leukämie mit Tuberkulose. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1912. S. 42.

hier door kleine necrosehaardjes, waarin talrijke kernresten waren overgebleven en aan den rand waarvan enkele reuzencellen lagen; in deze haardjes vond hij tuberkelbacillen.

Hirschfeld[1]) zag bij een geval van acute myeloblastenleukaemie in de klieren kaashaarden met een massa tuberkelbacillen erin. Hij beschouwt dit als een toevallige combinatie, terwijl Ewing en Coley voor hun geval, dat een acute leukaemie betrof, en ook met tuberculose gepaard ging, aan een aetiologischen samenhang dachten.

Von Müllern en Groszmann[2]) vonden bij 3 gevallen van myeloide leukaemie typische tuberkels in de klieren; Graetz[3]) zag in zijn 3e geval naast leukaemische veranderingen eveneens typische tuberkels in de klieren. Roman[4]) geeft een geval van myeloide chloro-leukaemie, waarbij hij naast oude tuberculose in longen en wervels een versche uitzaaiing van miliaire tuberkels in klieren, lever en milt vond. Verder citeert hij een geval van Lehndorff en Zak, dat geheel met het zijne overeenkwam.

Francksen[5]) geeft in zijn dissertatie een beschrijving van een geval van lymphatische leukaemie en versche tuberculose in klieren, lever en milt, zonder dat een oude tuberculeuse haard werd gevonden; verder nog 3 gevallen van een combinatie van leukaemie en tuberculose, waarvan geen microscopisch onderzoek bekend was.

Jünger[6]) zag een geval van lymphatische leukaemie,

1) Hirschfeld Demonstration eines Falles von akuter Myeloblastenleukämie mit massenhaften Tuberkelbazillen. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1912. S. 77.
2) Von Müllern und Groszmann l.c.
3) Graetz. l.c.
4) Roman. Zur Kenntnis der myeloischen Chloroleukämie Ziegl. Beitr. Bd. 55. H. 1.
5) Francksen. Leukämie und Tuberculose. Diss. Göttingen. 1892.
6) Jünger. Ein Fall von Leukämie, complicirt mit Miliar-Tuberculose. Virch. Arch. Bd. 162.

waarbij in de long een paar kleine kaashaardjes werden gevonden naast miliaire tuberkels in peritoneum en klieren. Hij meende dat er een latente tuberculose had bestaan van enkele klieren en omentum, dat daarna de leukaemie optrad, waardoor verspreiding van de tuberculose is gevolgd.

Behalve deze gevallen van leukaemie, die nog met enkele zouden kunnen worden aangevuld, zijn er ook gevallen van lymphosarcoom beschreven, die van tuberculose vergezeld gingen..

Zoo vermelden Fraenkel[1]) en Much een geval van lymphosarcoom, dat, bij overenting op een cavia, bij deze tuberculose deed ontstaan; daarom beschouwen zij echter den tuberkelbacil niet als oorzaak van het lymphosarcoom.

Brandts[2]) zag een geval van lymphosarcoom, waarbij noch macroscopisch, noch microscopisch iets van tuberculose bleek en toch de dierproef positief uitviel.

Jacquet[3]) beschreef een geval van lymphosarcoom van halsklieren, schildklier, longen en pleura. In halsklieren en lever vond hij tevens afwijkingen van tuberculeusen aard.

Een ander geval werd waargenomen door Claus,[4]) waarbij het lymphosarcoom gezeteld was in de halsklieren en de mediastinale klieren, die met het sternum en enkele ribben vergroeid waren; verder waren er metastasen in de long, milt en buikklieren. Bovendien vond hij een oude tuberculose van de long en miliair tuberculose van de overige organen.

Ten slotte kunnen we hierbij noemen ons eigen geval van

---

1) Fraenkel. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1912. S. 89.

2) Brandts. Uber die Wechselbeziehungen von Lymphosarkomatose und Tuberkulose Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 735.

3) Jacquet. Ein Fall von metastasierenden Amyloidtumoren (Lymphosarcom). Virch. Arch. Bd. 185.

4) Claus. Uber das maligne Lymphom. (Pseudoleukämie) Inaug—Diss. Marburg. 1888.

lymphosarcoom; hierbij waren cavia's geënt, omdat eerst ook aan lymphogranuloom werd gedacht. Toen de dierproef positief uitviel, werd er gezocht naar tuberculeuse afwijkingen, die, zooals vroeger vermeld is, ook inderdaad gevonden zijn. Dus ook in dit geval is de tuberculose als zoodanig te herkennen en treedt ze op *naast* het lymphosarcoom.

Zelfs ziet men soms het carcinoom met versche tuberculose gecompliceerd. Wij onderzochten een geval, waarbij versche tuberculose zich voordeed in een mamma, die carcinomateus veranderd was; eveneens in de regionaire lymphklieren, waarin tumormetastasen waren. Een dergelijk geval beschrijft Bundschuh[1], waar ook in mamma en okselklieren naast carcinoom tuberculose werd gevonden.

Andere gevallen van carcinoom, waarnaast versche tuberculose optrad, vindt men vermeld bij Herxheimer en Reinke[2]).

Verder verdient hier het volgende geval vermelding (Sectie 2142):

Bij de obductie van een 62-jarigen man werd gevonden een ulcereerend maagcarcinoom, groote gedeeltelijk necrotische knobbels in de lever, die den indruk van metastasen maakten; gezwollen lymphklieren in het omentum minus, in den linker oksel, in de fossa supra-clavicularis beiderzijds en aan den hilus pulmonum.

Bij microscopisch onderzoek bleek, dat de leverknobbels geen carcinoommetastasen waren, maar groote verkaasde tuberculeuse haarden, waarin enkele Langhans' cellen en tuberkelbacillen werden gevonden. Ook de klieren waren alle tuberculeus, behalve één kleine klier in het omentum minus,

---

1) Bundschuh Uber Karzinom und Tuberkulose derselben Mamma. Ziegl. Beitr. 1913. Bd. 57. H. I.

2) Herxheimer und Reinke. Pathologie des Krebses. Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. 1913. Jahrg. 16.

die carcinomateus veranderd was. In het lichaam werd als eenig teeken van een oudere tuberculose een fibreus litteeken in beide longtoppen gevonden.

In de ziektegeschiedenis stond het merkbaar worden van de lymphklieren in den laatsten tijd van het leven uitdrukkelijk vermeld; reden waarom aan metastasen werd gedacht.

Een gelijksoortig geval wordt meegedeeld door Clement[1]) die eveneens naast carcinoom van de maag, tuberculose van lever, periportale en axillaire lymphklieren waarnam.

Deze laatste gevallen bewijzen dus, dat naast een bestaanden tumor een versche lymphkliertuberculose zich kan ontwikkelen.

---

1) Clement. Uber seltnere Arten der Combination von Krebs und Tuberculose. Virch. Arch. Bd. 139.

## Eindoverzicht.

In het voorafgaande hebben wij allereerst verslag gegeven van het anatomisch onderzoek van een aantal gevallen van de ziekte, die o.a. onder den naam van „lymphogranulomatose" bekend staat.

Uit dit onderzoek is gebleken, dat de aandoening soms zuiver voorkomt, soms gecompliceerd met versche tuberculose.

De tuberculeuse en de granulomateuse veranderingen waren steeds *naast* elkaar te herkennen; overgang van tuberculose in granuloom namen wij niet waar.

Wij hebben niet getracht een verklaring te geven voor deze complicatie; wij hebben er alleen op gewezen, dat ditzelfde ook gezien wordt bij andere multipele lymphklieraandoeningen: leukaemie, lymphosarcoom en beschreven ook hiervan een geval. Zelfs bij carcinoom wordt de complicatie met versche tuberculose waargenomen.

Wij houden dus den tuberkelbacil *niet* voor de oorzaak van het lymphogranuloom. Over de beteekenis van de staafjes van Much hebben wij geen gevestigde opinie; wij vonden ze met zekerheid alleen daar, waar wij tevens zuurvaste tuberkelbacillen vonden.

Wat de plaats van het lymphogranuloom in het systeem aangaat, zoo meenen wij, (zie de meening van Orth op blz. 86), dat het met de leukaemie, de pseudoleukaemie, het lymphosarcoom, in één groep behoort. Er is geen reden het als een ontstekingachtige aandoening te beschouwen en een plaats te geven in de rij van de infectieuse granulomen, naast de tuberculose, de lues, en allerminst reden, om in den naam van de ziekte den ontstekingachtigen aard (granuloom) uit te drukken.

## Aanhangsel.

Toen dit proefschrift reeds ter perse was, verscheen een publicatie van Kusunoki [1]) dat hij in 16 gevallen van zuiver lymphogranuloom, zoowel in coupes als in antiformine-praeparaten, gegranuleerde staafjes en granula had gevonden, die wel volgens Much, doch niet volgens Ziehl kleurbaar waren. Waar het bindweefsel reeds sterk ontwikkeld was, waren deze minder in aantal; waar vooral reuzencellen op den voorgrond traden, waren ze in grooter getale te vinden. Hij had ter onderzoek 2 sectiegevallen, 13 maal geëxstirpeerde lymphklieren en 1 maal een geëxstirpeerde milt. Bij één van de sectiegevallen deed hij een dierproef: hij entte 2 cavia's en 2 konijnen intraperitoneaal met stukjes van mesenteriaalklieren: geen van de dieren vertoonde teekenen van tuberculose of lymphogranulomateuse veranderingen.

Wij hebben nu nog eens weer verschillende coupes op de granula van Much onderzocht: we hebben daarvoor genomen klieren van geval I, van geval IV en V, waarin vele reuzencellen voorkwamen en een paar coupes van geval B. op blz. 56; ook deze keer evenwel is het ons niet gelukt gegranuleerde staafjes of granula te vinden.

Begin Mei 1914 zag ik pat. van geval I weer terug; de halsklieren waren in grootte en aantal iets toegenomen; overigens toestand als voren.

Bloedonderzoek: H.G. 80 %.
aantal roode bloedlichaampjes 5.250.000
aantal witte bloedlichaampjes 7.900
Celformule: 55½ % N.
35½ % L.
3¼ % E.
5½ % O.

1) Kusunoki. Zur Ätiologie der Lymphomatosis granulomatosa. Virch. Arch. Bd. 215. H. 2.

# INHOUD.


| | | | Blz. |
|---|---|---|---|
| Inleiding. | | | |
| Hoofdstuk | I. | Eigen onderzoek. . . . . | 1 |
| „ | II. | Overzicht van de gevallen en eenige algemeene opmerkingen . . . . . | 54 |
| „ | III. | Wat is het lymphogranuloom voor een aandoening? . . . . . | 71 |
| „ | IV. | In welke betrekking staat de tuberculose tot het lymphogranuloom? . | 95 |
| Eindoverzicht. . . . . | | | 118 |
| Aanhangsel . . . . . | | | 119 |

# STELLINGEN.

I.

Het lymphogranuloom mag niet als een ontsteking van de multipele lymphklieraandoeningen worden afgesplitst.

II.

De tuberkelbacil is niet de oorzaak van het lymphogranuloom.

III.

Voor het kleuren van tuberkelbacillen is de methode van Ziehl practisch van meer waarde dan die van Much.

IV.

Voor het aantoonen van tuberkelbacillen in het bloed is het microscopisch praeparaat alleen niet voldoende.

V.

Bij paraluetische ziekten is antiluetische therapie aangewezen.

VI.

Sternbergs leukosarcomatose is geen morbus sui generis.

VII.

In zware gevallen van larynxstenose bij diphtherie is tracheotomie te verkiezen boven intubage.

VIII.

Bij de operatie van de seniele cataract verdient de perifere iridectomie volgens Hess de voorkeur boven sleutelgatiridectomie.

IX.

Het bloedonderzoek kan niet dienen als differentiaaldiagnosticum tusschen lymphogranuloom, algemeene lymphkliertuberculose, echte pseudoleukaemie en lymphosarcoom.

X.

Er bestaat reden den coccobacil van Perez als de oorzaak van de genuine ozaena te beschouwen.

XI.

Voor de metastasenvorming bij carcinomen komt, behalve de lymphweg, de bloedbaan alleen of in combinatie met den ductus thoracicus in aanmerking.

XII.

Bij veel pus afscheidende (niet tuberculeuse) abscesholten is het wenschelijk, een proef met suikerbehandeling te nemen, indien niet spoedig reiniging optreedt.

XIII.

De peesnaad van von Frisch verdient boven andere de voorkeur.

XIV.

Bij gonorrhoische aandoeningen van het vrouwelijk genitaalapparaat wende men, naast de resorbeerende therapie, vaccins aan.

## XV.

In het begin van de multipele lymphklierziekten is het onmogelijk een zekere diagnose te stellen zonder proef-excisie van een klier.

Pl. I fig. 1.

GEVAL II.

Lymphogranuloom. Milt.

Pl. I fig. 2.

GEVAL III.

Lymphogranuloom. Milt.

Fig. 1.

Fig. 2.

Pl. II.

GEVAL III.

Lymphogranuloom.

Frontale doorsnede door de longen, van de achterzijde gezien.

PLAAT II.

Pl. III fig. 1.

GEVAL IV.

Lymphogranuloom. Milt.

Pl. III fig. 2.

Lymphosarcoom. Milt.

Zie tekst blz. 61.

Fig. 1.

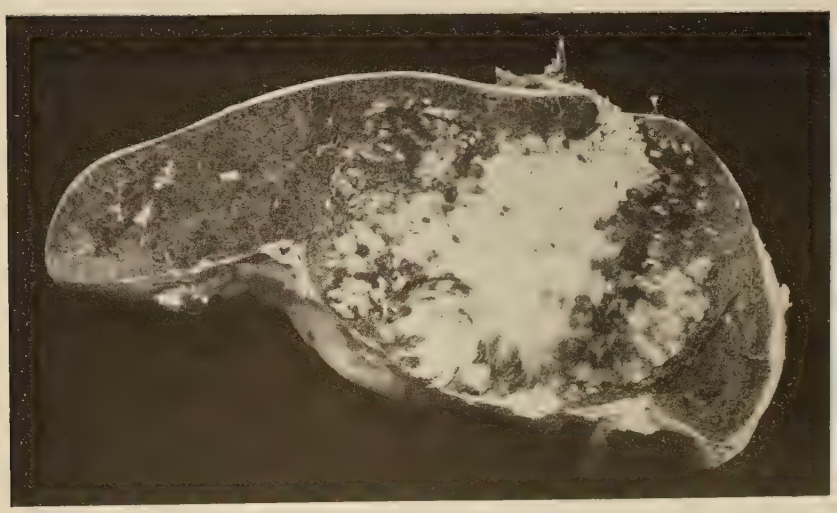


Fig. 2.

Pl. IV fig. 1.

GEVAL IV.

Granuloomcellen en één lymphocyt (I).

(De afbeelding is bedoeld om een voorbeeld te geven van de zeer groote verschillen in vorm en grootte van de granuloomcellen).

(Zeiss, oc. 2 ; Leitz, obj. 7).

Zie tekst blz. 13.

Pl. IV fig. 2.

GEVAL II.

Coupe uit de milt.

Tuberculeuse haard met reuzencellen van Langhans.

Haemateine-eosine kleuring. (Zeiss, oc. 4, obj. C.)

Zie tekst blz. 17.



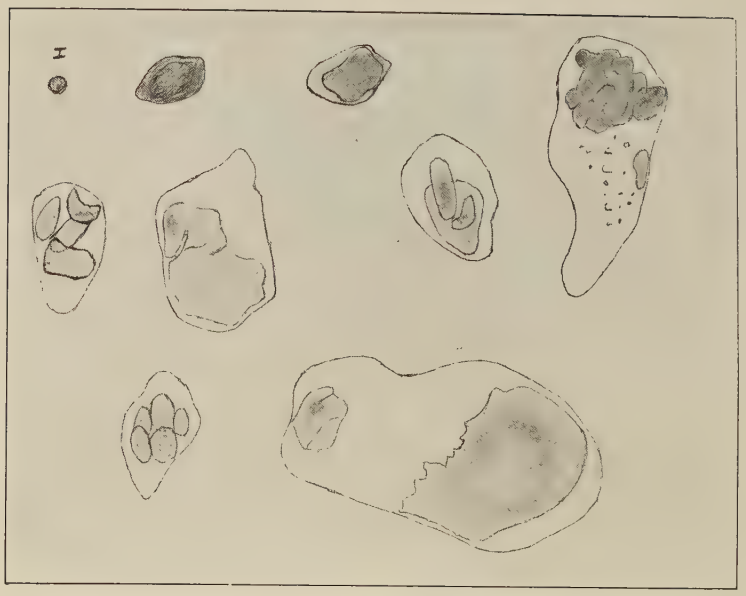



Fig. 1.

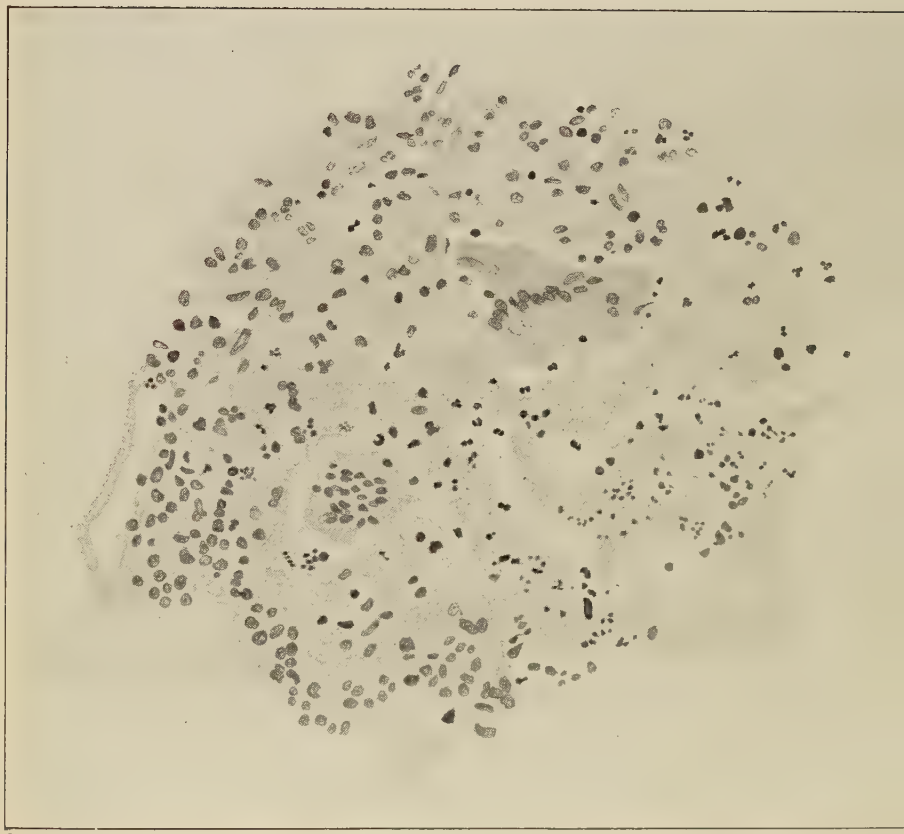


Fig. 2.

Pl. V.

GEVAL V.

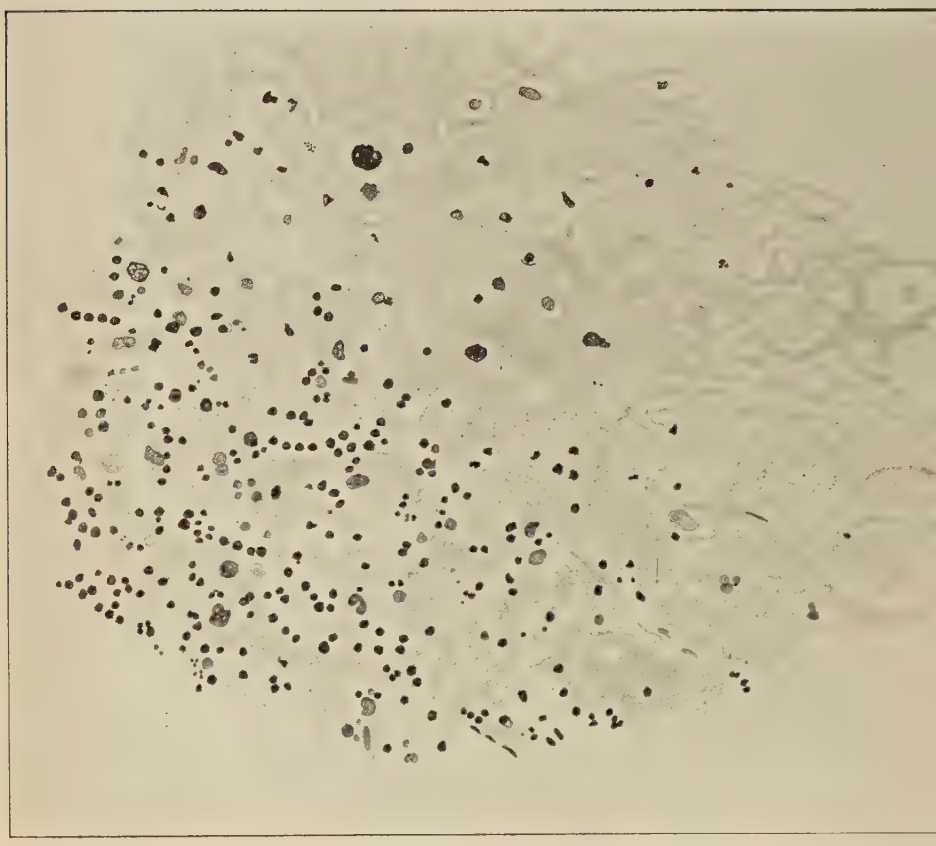
Halslymphklier.

Links onder levend granuloomweefsel; rechts boven granuloomnecrose. (Zeiss, oc. 4, obj. C).

Haemateine-eosine kleuring.

Zie tekst blz. 17 en 49.

PLAAT V.



Pl. VI.

GEVAL V.

Halslymphklier.

Tuberculeuse necrose-haard. (Zeiss, oc. 4, obj. C).
Haemateine-eosine kleuring.
Zie tekst blz. 50.

PLAAT VI.